Л. Физер, М. Физер

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УГЛУБЛЕННЫЙ КУРС

ТОМ II

Перевод с английского

Под редакцией
доктора химических наук
Н. С. Вульфсона

ИЗДАТЕЛЬСТВО «ХИМИЯ»
Москва 1966

УДК 547.1
Ф 48

Новая книга хорошо известных советскому читателю американских химиков, супругов Л. и М. Физер, представляет собой второй том систематизированного учебного и справочного руководства по органической химии. В ней освещены последние достижения теоретической и прикладной органической химии, причем особенно большое внимание уделено современным промышленным методам и реакциям органического синтеза. Благодаря этому книга может служить исчерпывающим справочником для инженерно-технических работников самых различных отраслей химической промышленности и ценным руководством для органиков-исследователей всех направлений.

Преимуществом русского издания является то, что дополнения авторов, касающиеся результатов исследований за 1961—1962 гг., вышедшие на английском языке в виде отдельной книги, помещены на соответствующие места и связаны с основным текстом.

СОДЕРЖАНИЕ ВТОРОГО ТОМА

Глава 15. Образование циклов и их устойчивость 7
Глава 16. Бензол 110
Глава 17. Реакции замещения в ароматических системах 125
Глава 18. Ароматические углеводороды . . . 146
Глава 19. Нитросоединения 189
Глава 20. Сульфокислоты 213
Глава 21. Ароматические амины 224
Глава 22. Фенолы 270
Глава 23. Ароматические галоидпроизводные . 312
Глава 24. Ароматические карбоновые кислоты 333
Глава 25. Ароматические альдегиды и кетоны 360
Глава 26. Хиноны и ареноны 401
Глава 27. Нафталины 439
Глава 28. Небензоидные ароматические и псевдоароматические соединения 468
Глава 29. Углеводы 510
Глава 30. Липиды 573
Глава 31. Белки 629
Ответы на вопросы 728
Приложения 734
Авторский указатель 737
Предметный указатель 749

СОДЕРЖАНИЕ ПЕРВОГО ТОМА

Предисловие Л. Физера к русскому изданию . . 7
Из предисловия к американскому изданию . . . 9
Глава 1. **Природа органических соединений** . 11
Глава 2. **Типы структур** 46
Глава 3. **Стереохимия** 80
Глава 4. **Алканы (насыщенные углеводороды)** 123
Глава 5. **Алкены (этиленовые углеводороды)** 156
Глава 6. **Ацетилен и родственные соединения** 251
Глава 7. **Нефть** 287
Глава 8. **Спирты** 309
Глава 9. **Реакции замещения** 368
Глава 10. **Галондные алкилы** 395
Глава 11. **Карбоновые кислоты** 418
Глава 12. **Альдегиды и кетоны** 460
Глава 13. **Конденсации** 542
Глава 14. **Амины** 582
Ответы на вопросы 633
Приложения 645
Авторский указатель 648
Предметный указатель 655

ОБРАЗОВАНИЕ ЦИКЛОВ И ИХ УСТОЙЧИВОСТЬ

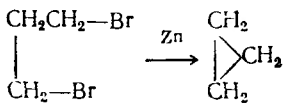
15.1 **Циклоалканы.** — Циклоалканы кипят на 10—20 °С выше, чем соответствующие *н*-алканы, и имеют приблизительно на 20% бо́льшие плотности. Теплота сгорания циклогексана (939 *ккал/моль;* 11,16 *ккал/г*) несколько ниже, чем у *н*-гексана; при расчете же на единицу объема величина теплоты сгорания (8,68 *ккал/мл*) оказывается значительно выше, чем для *н*-гексана (7,58 *ккал/мл*).

Таблица 1

Циклоалканы

Соединение	Т. пл. °С	Т. кип. °С	Относительная плотность (жидк.)
Циклопропан .	—127	—32,9	0,688
Циклобутан .	—80	11	0,7038
Циклопентан .	—94	49,5	0,7460
Циклогексан .	+6,4	80,8	0,7781
Циклогептан .	—13	117	0,8100
Циклооктан .	+14	147	0,8304

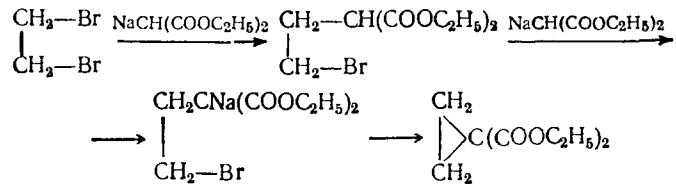
15.2 **Ряд циклопропана.** — Циклопропан был впервые получен Фрейндом (1881) при действии натрия на 1,3-дибромпропан. Выход углеводорода повышается приблизительно до 70%, если вместо натрия применять цинковую пыль в спирте (Густавсон, 1887):



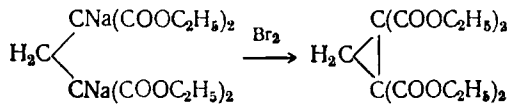
Промышленный способ получения циклопропана заключается в дегалоидировании 1,3-дихлорпропана цинковой пылью в водно-спиртовой среде, содержащей иодистый натрий и карбонат натрия (Хасс, 1936).

* Перевод М. Н. Колосова.

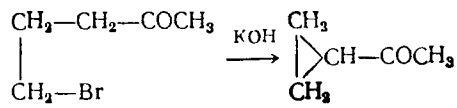
Первые методы синтеза производных циклопропана, имеющих функциональные группы, были разработаны Перкином мл. (1885—1886). Один из этих методов состоит в конденсации дибромэтана с натриймалоновым эфиром. Образуется диэтиловый эфир циклопропандикарбоновой-1,1 кислоты, из которого после омыления и пиролитического декарбоксилирования в мягких условиях получается циклопропанкарбоновая кислота (т. пл. 19 °С, $pK_к=4{,}8$):



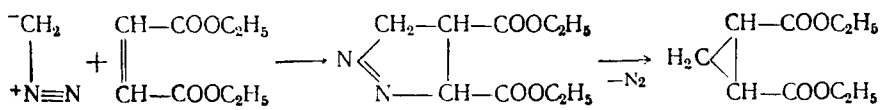
Второй метод Перкина представляет собой обратный процесс: получение бис-натриймалонового производного и замыкание кольца под действием брома или иода:



Следующая реакция является одним из нескольких методов синтеза циклопропанов путем внутримолекулярного дегидрогалоидирования соединений с реакционноспособным атомом водорода в α-положении:

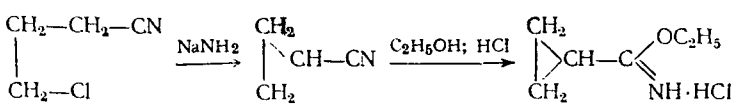


Другим примером получения циклопропанов является реакция, открытая Бюхнером (1890) и заключающаяся в том, что α,β-ненасыщенные карбонильные соединения присоединяют диазометан с образованием пиразолинов, которые при нагревании теряют азот и превращаются в производные циклопропана:

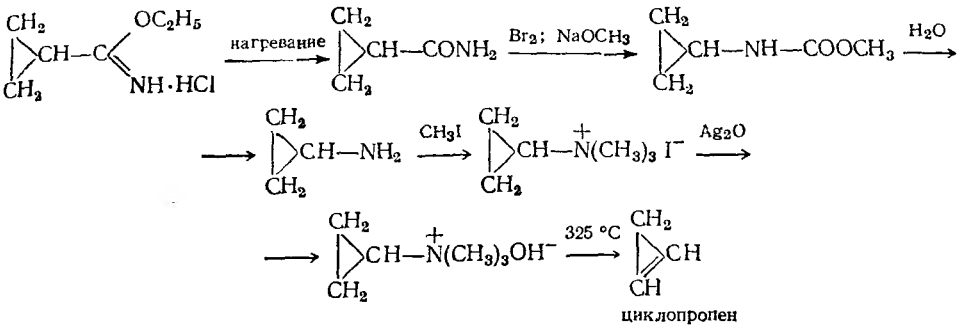


Согласно предварительному сообщению Райнхарта мл. (1960), фотохимическое разложение пиразолина не осложняется побочными реакциями и протекает стереоспецифически.

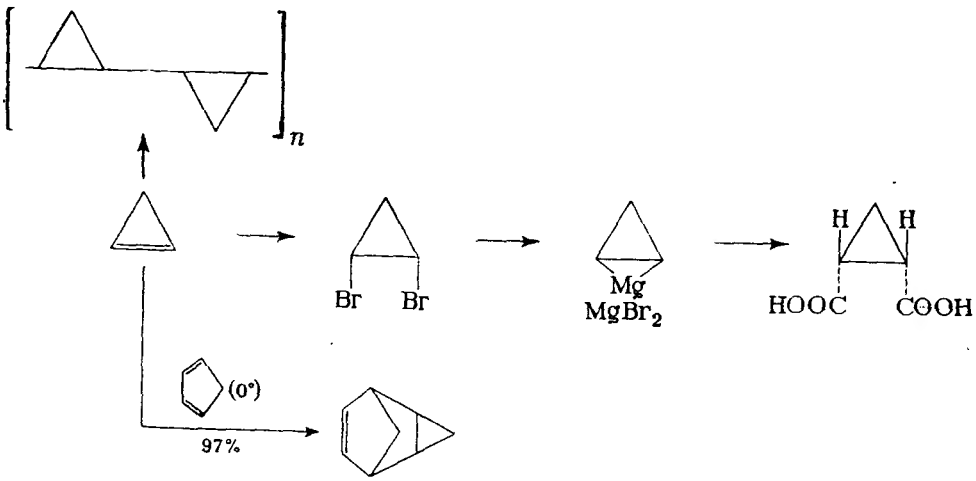
Синтез циклопропена, описанный Демьяновым (1923), а затем Шлаттером[1] (1941) основан на исчерпывающем метилировании циклопропиламина и последующем гофмановском расщеплении четвертичного основания:



[1] Морис Дж. Шлаттер; родился в 1916 г. в г. Чикаго (США); доктор философии Калифорнийского технологического института (ученик Лукаса и Бухманна).

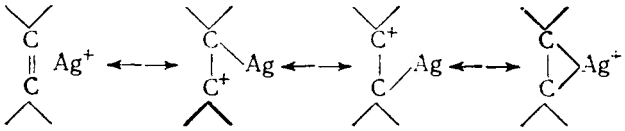


Физические и химические свойства циклопропена изучены Вибергом (1960—1961). При температуре жидкого азота этот углеводород (т. кип. —36 °С) представляет собой твердое устойчивое вещество, но при температуре смеси сухого льда с ацетоном он медленно полимеризуется. При пропускании в смеси с гелием над нагретыми до 425 °С стеклянными спиралями циклопропен перегруппировывается в метилацетилен; энтальпия этой изомеризации составляет менее —3,4 *ккал/моль*, тогда как для перегруппировки циклопропана в пропилен она равна —7,9 *ккал/моль* (Ноултон и Россини, 1949). Энергия напряжения циклопропена превышает энергию напряжения циклопропана не менее, чем на 8 *ккал/моль*, а возможно, и значительно больше. Именно этой напряженностью ненасыщенного углеводорода объясняются легкость образования и необычная устойчивость его дибромида и дииодида (последний не реагирует ни с ионами иода, ни с цинковой пылью). Спектр ядерного магнитного резонанса показывает, что дибромид циклопропена обладает *цис*-конфигурацией. Он является единственным вицинальным дибромидом, образующим гриньяровское производное. При карбонизации этого производного, которому приписано строение комплекса $R_2Mg \cdot MgBr_2$, образуется *цис*-циклопропандикарбоновая-1,2 кислота:



Вследствие своей напряженности циклопропен является очень реакционноспособным диенофилом; так, если его пропускать в смеси с азотом через раствор циклопентадиена в хлористом метилене при 0 °С, то он сильно поглощается этим раствором. Образующийся аддукт имеет, вероятно, *эндо*-конфигурацию; *экзо*-изомер был получен при помощи

карбеновой реакции Симмонса и Смита (см. 15.4). Выход аддукта с менее реакционноспособным бутадиеном составляет только 37%. Трайнхэм[1] (1956) определил константы равновесия для реакции образования π-комплексов циклических олефинов с ионами серебра в водном растворе и установил, что напряжение в олефиновой системе облегчает комплексообразование:

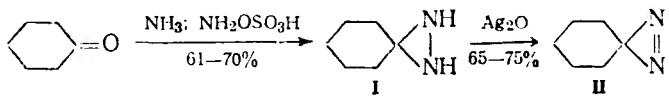


Так, для различных углеводородов константы равновесия в *л/моль* имеют следующие значения:

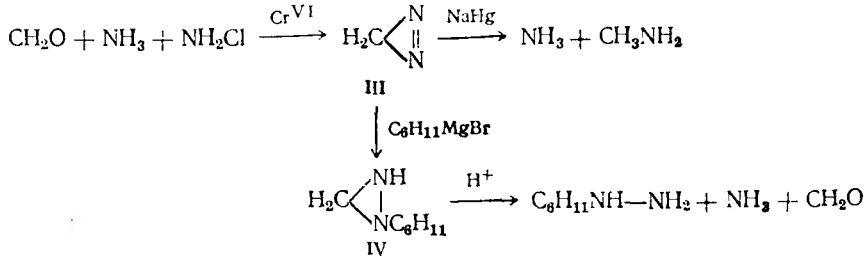
Циклопентен	0,11
Циклогексен	0,019
Циклогептен	0,22
Бициклогептен	0,27
Бициклооктен	0,098

Константа равновесия реакции образования π-комплекса из циклопропена имеет порядок 10^7.

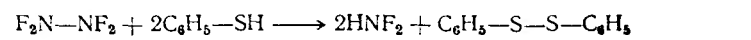
Получив впервые в 1894 г. диазометан, Пехман считал, что это желтое вещество имеет циклическое строение. Однако теперь выяснено, что в действительности это строение имеет недавно открытый бесцветный диазирин. Шмиц и Полсен независимо друг от друга установили (1960), что замещенные диазирины II удивительно легко образуются при дегидрировании диазиридинов I:



Позднее (1962) Шмицу удалось получить сам диазирин III окислением смеси аммиака, хлорамина и формальдегида и доказать его присутствие в растворе путем восстановления до аммиака и метиламина, а также превращением в соединение IV при действии реактива Гриньяра:



Грехем (1962) разработал затем простой метод синтеза, при помощи которого можно получать чистый диазирин, представляющий собой газ с т. кип. —14 °С. Одним из реагентов в этом синтезе является дифторамин, получаемый восстановлением тетрафторгидразина тиофенолом (Фриман, 1960):



[1] Джеймс Г. Трайнхэм; родился в 1925 г. в Брокстоне (Джорджия, США); доктор философии Северо-Западного университета (ученик Летсингера).

Второй реагент, *трет*-бутилазометин (т. кип. 65 °С), является продуктом конденсации *трет*-бутиламина с формальдегидом:

$$(CH_3)_3C{-}NH_2 + CH_2O \longrightarrow (CH_3)_3C{-}N{=}CH_2 + H_2O$$

При взаимодействии этих двух реагентов в четыреххлористом углероде в вакуумной системе образуется диазирин, который конденсируется в ловушке при —128 °С. Вероятно, реакция протекает следующим образом:

$$CH_2{=}N{-}C(CH_3)_3 + HNF_2 \longrightarrow :\ddot{N}F + [CH_2{=}\overset{+}{N}H{-}C(CH_3)_3]\,[F^-]$$

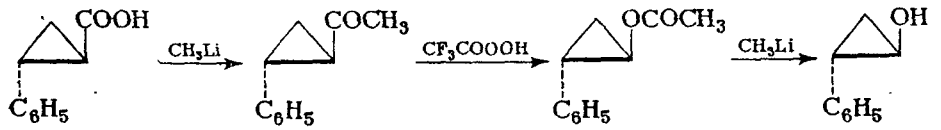
$$CH_2{=}N{-}C(CH_3)_3 + :\ddot{N}F \longrightarrow H_2C\begin{cases}N{-}C(CH_3)_3\\ |\\ N{-}F\end{cases} \xrightarrow[-(CH_3)_3CF]{} H_2C\begin{cases}N\\ \|\\ N\end{cases}$$

Диазирин менее реакционноспособен, чем диазометан. Он сравнительно медленно разлагается серной кислотой с выделением азота, устойчив к действию *трет*-бутилатных анионов, но иногда взрывается. Принятая для него циклическая структура строго доказана измерением колебательного спектра (Пирс, 1962).

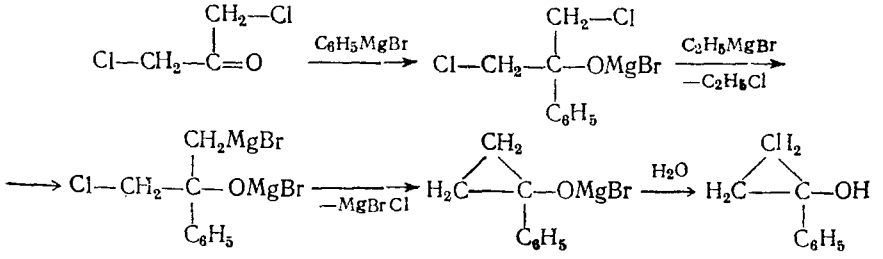
Многочисленные попытки получить циклопропанол приводили лишь к образованию аллилового спирта. Однако Коттл (1943) обнаружил, что циклопропанол может быть получен с удовлетворительным выходом при реакции эпихлоргидрина с этилмагнийбромидом:

$$\begin{matrix}H_2C\\ |\\ Cl{-}CH_2{-}HC\end{matrix}\!\!>\!O \xrightarrow{C_2H_5MgBr;\ H_2O} H_2C\begin{cases}CH_2\\ |\\ CH{-}OH\end{cases}$$

При перегонке этот спирт перегруппировывается в пропионовый альдегид, но его удалось охарактеризовать в виде фенилуретана (т. пл. 102 °С) и 3,5-динитробензоата (т. пл. 109 °С). Циклопропанол образует также пропионовый альдегид при нагревании до 80 °С в хлороформном растворе в запаянной трубке, содержащей кислород или воздух или какую-нибудь перекись (Де Пюи, 1961). В отсутствие инициаторов радикальных процессов или в присутствии антиоксидантов реакция протекает лишь в незначительной степени. Общий способ синтеза циклопропанолов, описанный Де Пюи (1961), заключается в превращении замещенной циклопропанкарбоновой кислоты в соответствующий метилкетон, окислении по Байеру—Виллигеру и расщеплении метиллитием или алюмогидридом лития:

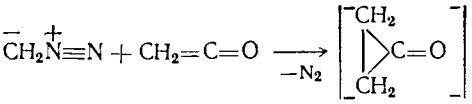


В одностадийном синтезе 1-фенилциклопропанола (Де Пюи, 1962) к эфирному раствору бромистого фенилмагния прибавляют 1,3-дихлорацетон (1 *экв*), а затем в течение 1 *ч* одновременно приливают эфирные растворы бромистого этилмагния (3 *экв*) и хлорного железа (0,1 *экв*):

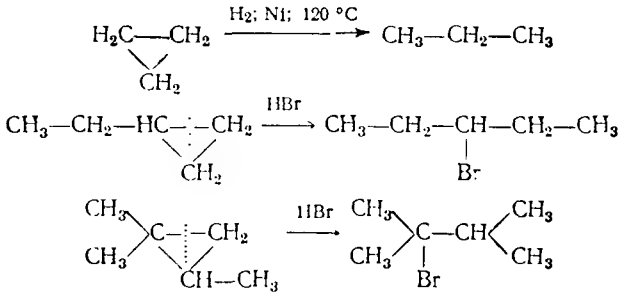


Выход кристаллического 1-фенилциклопропанола составляет 48% Идея этого синтеза возникла в связи с механизмом, постулированным для синтеза по методу Коттла.

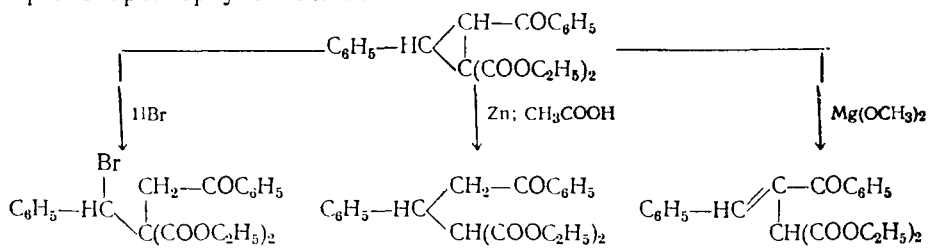
При взаимодействии диазометана с избытком кетена в абсолютном эфире, вероятно, образуется циклопропанон, но в качестве единственных продуктов реакции были выделены лишь полимерные вещества:



Химические превращения циклопропана показывают, что этот углеводород является несколько менее реакционноспособным, чем этилен Однако он довольно легко подвергается каталитическому гидрированию до *н*-пропана; его кольцо разрывается также при реакциях с бромом, бромистым водородом или серной кислотой. Присоединение бромистого водорода к замещенным циклопропанам протекает по правилу Марковникова: раскрытие кольца происходит между углеродными атомами с наименьшим и наибольшим числом алкильных групп, причем галоид присоединяется к наиболее алкилированному атому углерода:

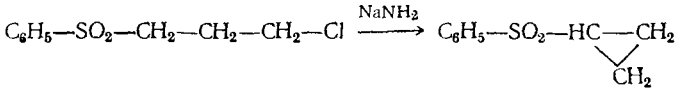


Существование трехчленного цикла было изящно доказано Коулером (1917) путем разрыва связей замещенного циклопропана с каждой из трех сторон треугольника:



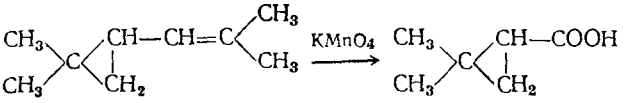
Поскольку все эти реакции протекают как 1,4-присоединение, они показывают, что циклопропановое кольцо образует со смежной карбонильной группой сопряженную систему. Это подтверждается и данными ультрафиолетовой спектроскопии: вещества, имеющие циклопропилэтиленовую группу, поглощают при 210 *ммк*, т. е. близко к величине, характерной для бутадиена (220 *ммк*). Псевдоконъюгация трехчленного цикла, о которой свидетельствуют также дипольные моменты и другие физические данные, показывает, что электроны С—С связи здесь более подвижны, чем обычные σ-электроны, и обладают характеристиками, присущими π-электронам. Это представление позволяет объяснить направление реакции присоединения бромистого водорода (промежуточный π-комплекс, как в случае олефина) и тот факт, что циклопропан образует желтый π-комплекс с тетранитрометаном.

Циклопропилсульфоны получаются в результате простой реакции отщепления галоидоводорода от фенил-(γ-галоидпропил)-сульфона под действием амида натрия в специфическом растворителе — диметиловом эфире этиленгликоля* (Линди и Трюс,[1] 1960):



Фенилциклопропилсульфон при реакции с никелем Ренея в кипящем этаноле превращается в циклопропан. В отличие от соответствующих циклопропилкетонов кольцо циклопропилсульфонов не раскрывается под действием реагентов типа HX.

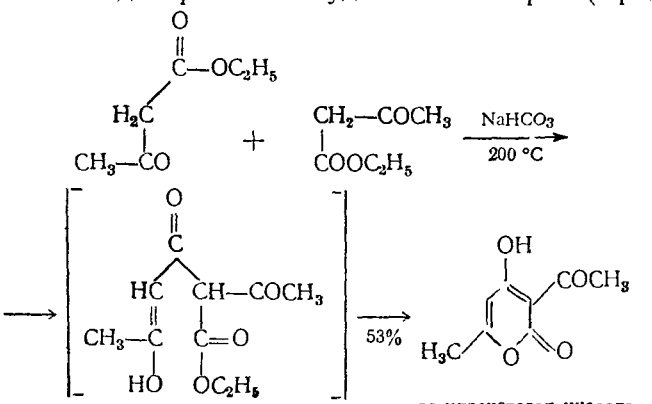
В противоположность этиленовым соединениям циклопропан не реагирует с озоном или с водным раствором перманганата. Различие в устойчивости трехчленного кольца и двойной связи иллюстрируется реакцией окисления перманганатом ненасыщенного производного циклопропана:



1,1-диметил-2-изобутенилциклопропан — 1,1-диметилциклопропанкарбоновая-2 кислота

Поэтому вещества, содержащие циклопропановое кольцо, можно легко отличить от этиленовых соединений при помощи качественной реакции с перманганатом. Этот реагент используется также для удаления следов пропилена из циклопропана.

15.3 Кислота Фейста. — Гейтер, открывший ацетоуксусный эфир (1863), описал также образующийся из него димерный продукт, известный под названием дегидрацетовой кислоты. Это кристаллическое реакционноспособное вещество может быть получено нагреванием ацетоуксусного эфира в присутствии следов бикарбоната натрия при 200 °C с одновременным удалением спирта (Арндт, 1924):

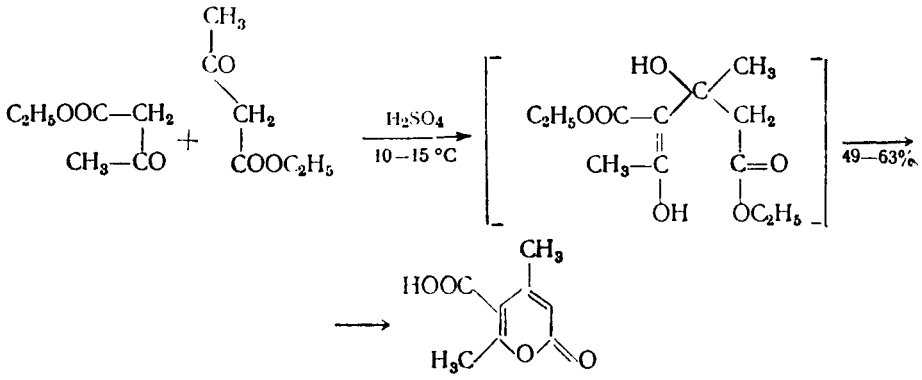


дегидрацетовая кислота (т. пл. 109 °C)

* Аналогично, хотя и несколько с бо́льшим трудом, возникает трехчленный цикл этиленимина. Например, этиленимин был получен действием двух молей едкого кали на гидробромид β-бромэтиленимина (Габриэль, 1898). Наличие N-арилсульфонильного заместителя сильно облегчает циклизацию; так, β-хлорэтилбензолсульфамид при действии щелочи уже на холоду превращается в бензолсульфоилэтиленимин с выходом 70% (Эфрос, 1963). — *Прим. ред.*

[1] Уильям Е. Трюс; родился в 1917 г. в Чикаго (США); доктор философии Северо-Западного университета (ученик Сьютера).

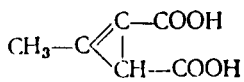
Эта реакция катализируется основаниями и начинается со сложноэфирной конденсации, в отличие от катализируемого кислотами процесса, который приводит к образованию изодегидрацетовой кислоты и, вероятно, протекает через первоначальную стадию альдолизации:



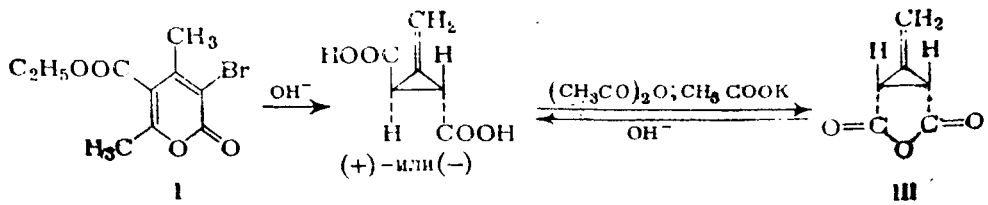
изодегидрацетовая кислота (т. пл. 155 °С)

Продукт реакции выделяют частично в виде свободной 4,6-диметилпирон-2-карбоновой-5 кислоты, а частично — в виде ее эфира. Эта конденсация впервые описана Ганчем (1883).

При изучении действия спиртового раствора едкого кали на производное изодегидрацетовой кислоты — 3-бром-5-карбэтокси-4,6-диметилпирон-2 (I), Фейст (1893) выделил интересный продукт $C_6H_6O_4$ (т. пл. 200 °С), позднее названный кислотой Фейста. Поскольку эта кислота оказалась двухосновной, для установления ее строения было необходимо выяснить лишь структуру остатка C_4H_4, ключом к чему послужило разделение вещества на энантиомеры $[\alpha]_D = +116°$ и $[\alpha]_D = -128°$. Проблема привлекла внимание ряда исследователей, в частности Ингольда и Торна[1] (1922—1925), которые пришли к выводу, что это соединение представляет собой 1-метилциклопропен-2,3-дикарбоновую кислоту:



Через 30 лет после открытия этой кислоты Фейст (1924) возвратился к исследованию ее строения и пришел к заключению, что эта формула является правильной. Однако позднее Эттлингер[2] (1952) определением по Куну—Роту (см. 11.5) установил, что кислота Фейста не содержит С-метильной группы, и доказал химическим путем, что в действительности она является 1-метилиденциклопропан-*транс*-дикарбоновой-2,3 кислотой II:



I II III

[1] Джоселин Филд Торп (1872—1940); родился в Клепхэме (Англия); доктор философии Гейдельбергского университета (ученик Ауверса).

[2] Мартин Г. Эттлингер; родился в 1925 г. в Остине (штат Техас, США); доктор философии Гарвардского университета (ученик Физера).

15.4 **Карбены.** — Карбеном, или метиленом, называется соединение $:CH_2$, т. е. метиленовая группа с неподеленной парой электронов. Если кетен облучать светом с длиной волны 300—370 *ммк*, то он разлагается, и в качестве главных конечных продуктов получаются этилен и окись углерода в соотношении приблизительно 1 : 2 (Норриш, 1933). Проведенные Кистяковским (1933—1961) подробные исследования искрового фотохимического разложения кетена в газовой фазе показали, что в данном случае первичными продуктами реакции являются карбен и окись углерода:

$$CH_2{=}C{=}O \longrightarrow :CH_2 + CO$$

Этилен же образуется не путем сочетания двух молекул карбена, а в результате сложного ряда реакций, которому приблизительно соответствует следующее уравнение:

$$:CH_2 + CH_2{=}C{=}O \longrightarrow CH_2{=}CH_2 + CO$$

Одной из характерных и необычных реакций карбена, который в высшей степени неустойчив, является атака связи С—Н с образованием С—CH_3, называемая реакцией внедрения. Так, карбен, получающийся из кетена, реагирует в газовой фазе с пропаном, образуя *н*-бутан и изобутан в соотношении 7 : 4.

$$CH_3{-}CH_2{-}CH_3 + :CH_2 \longrightarrow CH_3{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_3 + CH_3{-}\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}H{-}CH_3$$

Если бы взаимодействие в этом случае подчинялось закону вероятности, то *н*-бутан и изобутан должны были бы получиться в соотношении 6 : 2. Следовательно, подобно радикалу хлора при фотохимическом хлорировании (см. 4.11), карбен легче реагирует со связями С—Н вторичных атомов углерода, чем первичных. Меервейн нашел (1942), что карбен, образующийся при пиролизе или облучении диазометана в присутствии диэтилового эфира внедряется в молекулу эфира двумя путями:

$$H{:}\overset{\displaystyle H}{\underset{\displaystyle \cdot\cdot}{C}}{::}\overset{+}{N}{::}\overset{-}{\underset{\displaystyle \cdot\cdot}{N}}{:} \longrightarrow H{:}\overset{\displaystyle H}{\underset{\displaystyle \cdot\cdot}{C}}{:} + N_2$$

$$CH_3{-}CH_2{-}O{-}CH_2{-}CH_3 + :CH_2 \longrightarrow \begin{cases} \longrightarrow CH_3{-}CH_2{-}O{-}\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}H{-}CH_3 \\ \longrightarrow CH_3{-}CH_2{-}O{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_3 \end{cases}$$

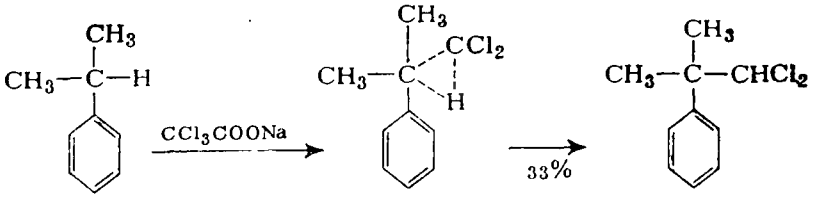
Другая необычная реакция карбенов заключается в их присоединении к двойной связи с образованием циклопропановых соединений (Деринг, 1954; Скелл[1], 1956). Дихлоркарбен, получающийся из хлороформа под действием *трет*-бутилата калия в присутствии какого-либо олефина, немедленно реагирует с этим олефином с образованием производного 1,1-дихлорциклопропана. Предполагается, что дихлоркарбен в этом случае возникает следующим образом:

$$CHCl_3 + \textit{трет}\text{-}C_4H_9O^- \rightleftharpoons {}^-CCl_3 + \textit{трет}\text{-}C_4H_9OH$$
$${}^-CCl_3 \longrightarrow :CCl_2 + Cl^-$$

[1] Филип С. Скелл; родился в 1918 г. в Нью-Йорке, США; доктор философии университета в Дьюке (ученик Хаузера).

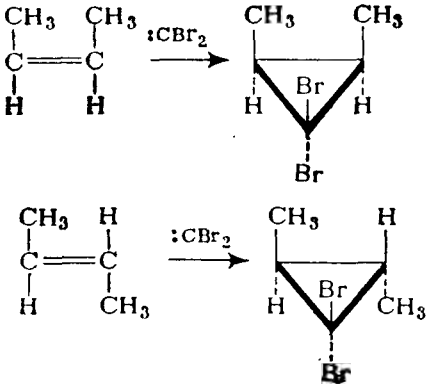
Более высокий выход дихлоркарбена получается при действии *трет*-бутилата калия на этиловый эфир трихлоруксусной кислоты (Пархэм, 1959).

В. Вагнер (1959) разработал метод получения дихлоркарбена термическим разложением трихлорацетата натрия в 1,2-диметоксиэтане (ср. 4.9). Как установил Филдс, этот метод значительно лучше других для целей внедрения $:CCl_2$ в С—Н-связи углеводородов. Так, если смесь кумола, трихлорацетата натрия и 1,2-диметоксиэтана кипятить до прекращения выделения CO_2 (12 *ч*), то образуется β,β-дихлор-*трет*-бутилбензол с выходом 33%:

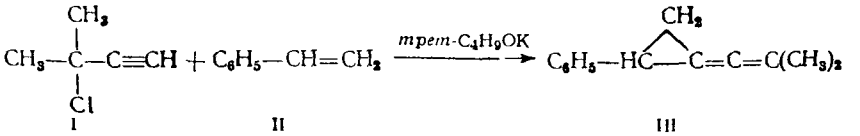


При получении дихлоркарбена из хлороформа и *трет*-бутилата калия или из этилового эфира трихлоруксусной кислоты и метилата натрия этот же продукт образуется с выходом только 0,5 и 5%.

Скелл (1956) установил, что реакция присоединения карбенов является стереоспецифической. Например, дибромкарбен с *цис*-бутеном-2 образует *цис*-1,1-дибром-2,3-диметилциклопропан, а с *транс*-бутеном-2 — соответствующее *транс*-циклопропановое соединение:



Хартцлер[1] нашел (1959), что при действии *трет*-бутилата калия на 3-хлор-3-метилбутин-1 (I) в присутствии стирола II образуется алленилкарбен, который реагирует со стиролом с образованием 1-(2-метилпропенилиден)-2-фенилциклопропана III:

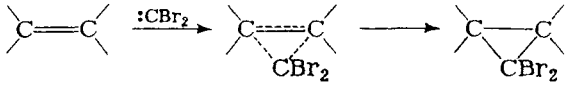


Он показал также, что реакции алленилкарбена с 2-бутенами представляют собой стереоспецифическое *цис*-присоединение.

Скелл (1956) и Дёринг (1958) выяснили, что присоединение дибромкарбена и дихлоркарбена к олефинам протекает с тем большей

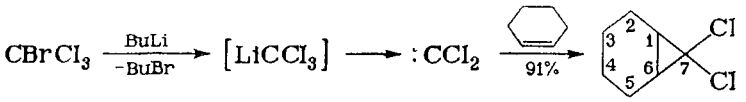
[1] Харрис Д. Хартцлер; родился в 1932 г.; доктор философии Чикагского университета (ученик Урри).

скоростью, чем легче эти олефины подвергаются бромированию и эпоксидированию; относительные скорости реакций были определены по конкуренции между двумя олефинами при взаимодействии каждой пары с одним и тем же карбеном. Так, тетраметилэтилен вступает в реакцию легче, чем триметилэтилен, который в свою очередь реагирует быстрее изобутилена. Соотношение скоростей и стереоспецифичность показывают, что присоединение карбенов протекает через циклическое переходное состояние:

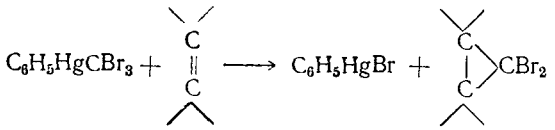


По-видимому, карбены не являются бирадикалами, т. е. не содержат двух неспаренных электронов. Вероятно, они имеют плоскую структуру, подобную структуре карбониевых ионов, и одна орбита у них занята двумя электронами, а другая остается свободной.

Другой метод получения галоидкарбенов заключается в реакции полигалоидпроизводных с литийалкилами (Г. Клосс и Л. Клосс[1], 1960; Мюллер мл., 1960). Например, при действии *н*-бутиллития на бромтрихлорметан в эфире при —60 °С в присутствии циклогексена образуется 7,7-дихлорноркаран:



По недавно описанному способу (1961) дихлоркарбен для присоединения к дигидрофурану получают из этилового эфира трихлоруксусной кислоты и метилата натрия, причем выход 2-окса-7,7-дихлорноркарана составляет 68—75% (Пархэм). Дибромкарбен может быть получен с высоким выходом в отсутствие оснований путем разложения фенил-(трибромметил)-ртути в кипящем бензоле (Зейферт, 1962). Если суспензию этого реагента в бензоле, содержащем избыток циклогексена, нагревать в течение 2 *ч*, то исходное вещество растворяется и выпадает осадок бромистой фенилртути; после фракционирования фильтрата получается 7,7-дибромноркаран с выходом 88%:



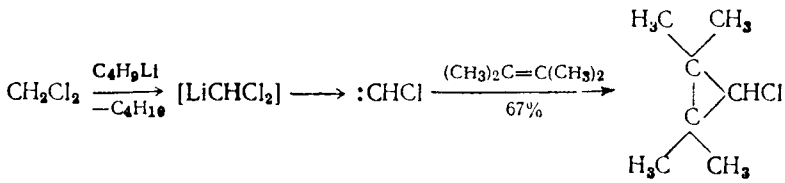
Бромистая фенилртуть выделяется при этой реакции в достаточно чистом виде и взаимодействием с бромоформом и *трет*-бутилатом калия в бензоле может быть снова превращена в исходное вещество. Реутов и Ловцова (1960), которые впервые описали эту реакцию, считали, что она протекает путем внедрения дигалоидкарбена в связь ртуть—галоид. Однако исследования Зейферта (1962) показывают, что реакция бромистой фенилртути с хлороформом и *трет*-бутилатом калия представляет собой просто нуклеофильное замещение бромидного иона трихлорметильным анионом:

[1] Герхард Л. Клосс; родился в 1928 г. в Вуппертале (Германия); доктор философии Тюбингенского университета (ученик Виттига). Лизелотта Е. Клосс; родилась в 1927 г. в Берлине; доктор философии Тюбингенского университета (ученица Виттига).

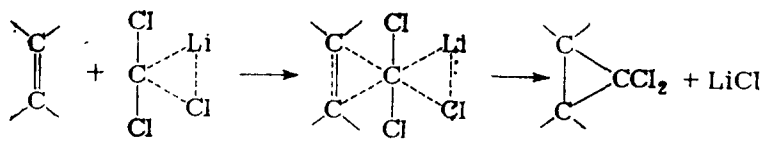
Реагент $C_6H_5HgCCl_3$ настолько устойчивее, чем $C_6H_5HgCBr_3$, что для получения 7,7-дихлорноркарана с удовлетворительным выходом необходимо увеличить время нагревания с циклогексеном в бензоле приблизительно до 48 *ч*.

Присутствие атома брома в тригалоидметильной группе сильно облегчает реакцию меркуропроизводного с олефином. Так, $C_6H_5HgCBrCl_2$, реагируя с циклогексеном, образует только 7,7-дихлорноркаран, причем продолжительность реакции в несколько раз меньше, чем при действии $C_6H_5HgCCl_3$. Реагент $C_6H_5HgCBr_2Cl$ дает прекрасные результаты при синтезе 1-хлор-1-бромциклопропанов.

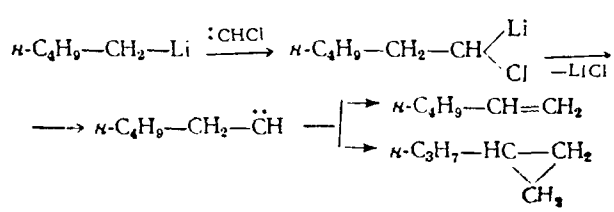
При действии бутиллития на хлористый метилен образуется хлоркарбен, при помощи которого можно синтезировать монохлорциклопропаны:



Из *транс*-бутена-2 получается исключительно продукт *цис*-присоединения (выход 40%). Как и в случае дихлоркарбена, выход повышается с увеличением нуклеофильности олефина. Возможными промежуточными соединениями в этих реакциях являются $LiCCl_3$ и $LiCHCl_2$, однако их не удается обнаружить путем гидролиза или карбонизации при —70 °С. По аналогии с механизмом, постулированным Симмонсом и Смитом (см. стр. 21), можно предполагать, что первая из приведенных выше реакций протекает через следующее переходное состояние:



Из хлористого бензила и *н*-бутиллития образуется фенилкарбен, что было доказано специальными опытами по его улавливанию. Если хлоркарбен образуется из алкиллития в отсутствие другого нуклеофильного субстрата, то он реагирует с литийорганическим соединением, образуя олефины и циклопропаны (Клосс, 1960). Так, при реакции *н*-амиллития с хлористым метиленом получаются гексен-1 (95%) и *н*-пропилциклопропан (5%). Относительно механизма этой реакции предполагают, что образовавшийся вначале хлоркарбен присоединяется к RLi, после чего происходит отщепление хлористого лития с образованием алкилкарбена, который перегруппировывается в устойчивые продукты либо путем миграции атома водорода или алкильной группы, либо в результате внутримолекулярной реакции внедрения:



В другой новой реакции, приводящей к образованию олефинов, используется еще более электрофильный дифторкарбен (Франсен[1], 1960). Получаемый из CF_2Br_2 и *н*-бутиллития в присутствии алкана, этот карбен реагирует следующим образом:

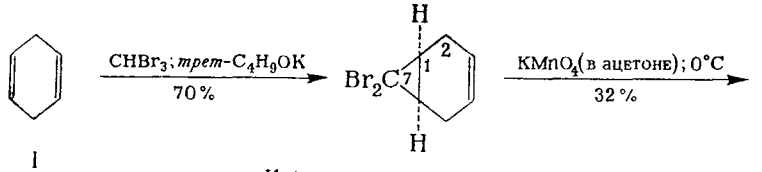
$$R{-}CH_2{-}Li \xrightarrow[-LiF]{:CF_2} R{-}CH_2{-}\ddot{C}F \xrightarrow[-LiF]{RLi} R{-}CH_2{-}\ddot{C}R \longrightarrow R{-}CH{=}CH{-}R$$

Дифторкарбен реагирует также с олефинами, образуя 1,1-дифторциклопропаны.

Наконец, следует упомянуть, что простейший карбен образуется при реакции хлористого метила с фенилнатрием (Фридман, 1960), а феноксикарбен может быть получен из $C_6H_5OCH_2Cl$ и бутиллития (Шоллкопф, 1961).

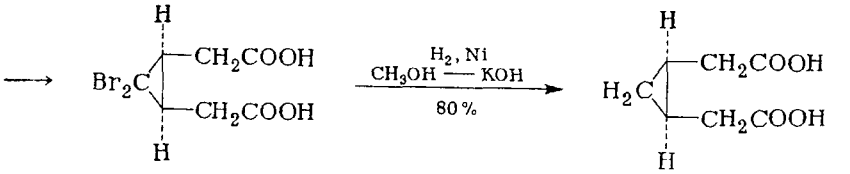
О синтетических возможностях реакции присоединения дигалоидкарбенов к олефинам свидетельствует разработанный К. Гофманом (1959) способ получения циклопропан-*цис*-1,2-диуксусной кислоты IV, необходимой для синтеза дигидростеркуловой кислоты (см. 15.8).

К суспензии порошкообразного *трет*-бутилата калия в растворе циклогексадиена-1,4 (I) в *н*-пентане при 0—5 °С медленно прибавляют бромоформ, после чего образовавшийся 7,7-дибромноркаран-3 (II) окисляют перманганатом в ацетоне до дикарбоновой кислоты III [в качестве побочного продукта при этом образуется около 10% пимелиновой кислоты $HOOC{-}(CH_2)_5{-}COOH$]. Наилучшим методом удаления галоида из кислоты III оказалось гидрирование в присутствии никеля Ренея в щелочной среде:



I

II (т.пл. 37 °С; λ = 9,5 *мк*)



III (т.пл. 181 °С; λ = 9,2 и 9,9 *мк*)

IV (т.пл. 133 °С; λ = 9,7 *мк*)

Приведенные под формулами значения $\lambda_{макс.}$ в инфракрасных спектрах характерны для циклопропанового кольца.

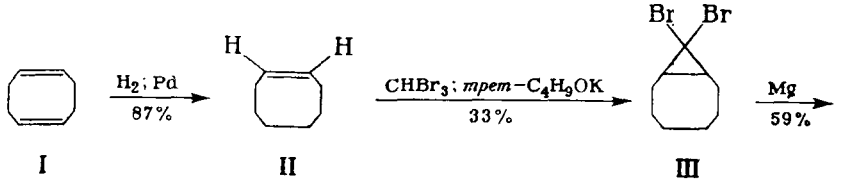
Изящный метод синтеза алленов, открытый Дерингом (1958), оказался удобным для получения *цис*-циклононена (Гарднер[2], 1961). Исходным веществом является легкодоступный циклооктадиен-1,5 (I); его гидрирование до циклооктена II и реакция с дибромкарбеном приводят к бициклическому дибромиду III*, который при реакции с магнием в

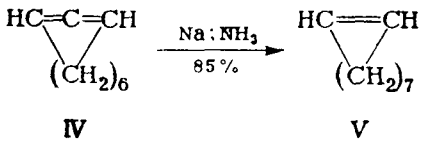
[1] Фолькер Франсен; родился в 1924 г. в Гамбурге (Германия); доктор философии Гамбургского университета (ученик Шлубаха).

[2] Пит. Д. Гарднер; родился в 1927 г. в Солт-Лейк-Сити (штат Юта, США); доктор философии университета в Юте (ученик Хортона).

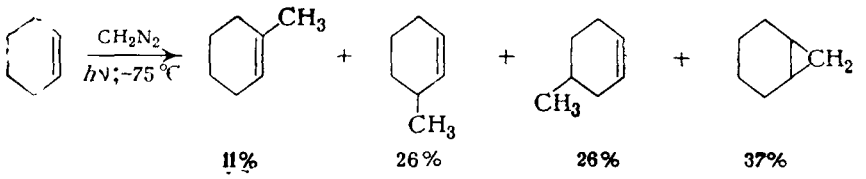
* Если олефин II, *трет*-бутилат калия и бромоформ берутся в соотношении 5:1:1, то выход дибромида III в расчете на $CHBr_3$ достигает 65%, причем непрореагировавший циклооктен практически полностью возвращается.

эфире превращается в аллен IV — циклононадиен-1,2; при восстановлении последнего натрием в жидком аммиаке или при каталитическом гидрировании получается *цис*-циклононен V (ср. том I, стр. 271):

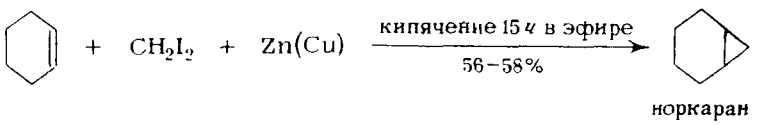




При взаимодействии простейшего карбена с циклогексеном в небольшой степени протекает реакция присоединения карбена по двойной связи, но одновременно наблюдается еще несколько конкурирующих реакций внедрения (Деринг, 1956):



Хотя реакция самого карбена с олефинами мало пригодна для синтеза не содержащих галоида циклопропанов, метод, разработанный Симмонсом[1] и Смитом[2] (1959), позволяет получать эти продукты присоединения с удовлетворительными выходами. Активным реагентом в этом случае является иодистый иодметилцинк, образующийся при реакции иодистого метилена в эфире с активной цинк-медной парой, которую получают из промытой кислотой цинковой пыли и раствора сульфата меди и промывают водой, абсолютным спиртом и абсолютным эфиром. К суспензии этой пары в безводном эфире прибавляют кристалл иода, а затем олефин и иодистый метилен; смесь кипятят в течение некоторого времени, эфирный раствор декантируют с мелкораздробленной медью, промывают насыщенным раствором хлористого аммония, высушивают и упаривают:



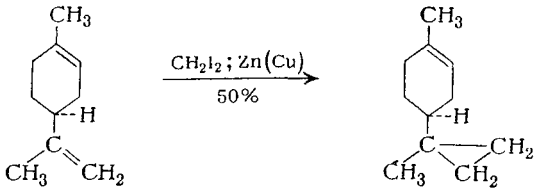
норкаран

Для большинства из описанных 30 примеров выход продукта составлял 30—60%. Метод применим к винилацетату (выход 30%), дигидропирану (65%), стиролу (32%), 1-(*о*-, *м*- и *п*-метокси)-фенилпропенам

[1] Говард Е. Симмонс; родился в 1929 г. в Норфолке (штат Виргиния, США); доктор философии Массачусетского технологического института (ученик Робертса и Коупа).

[2] Рональд Д. Смит; родился в 1930 г. в Окленде (штат Калифорния, США); доктор философии Массачусетского технологического института (ученик Коупа).

(60—70%). Реакция *D*-лимонена с избытком иодистого иодметилцинка, в результате которой образуется моноаддукт

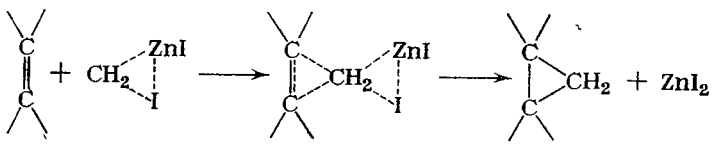


D-лимонен
$[\alpha]_D = +106°$

$[\alpha]_D = +51°$

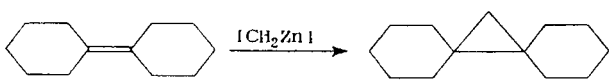
свидетельствует о пространственной избирательности реагента. Высокая оптическая активность продукта показывает, что при его образовании совсем или почти совсем не происходит рацемизации, хотя асимметрический атом углерода находится рядом с реагирующей двойной связью. Замыкание циклопропанового кольца протекает стереоспецифически: *цис-* и *транс*-гексен-3 соответственно образуют чистые *цис-* и *транс*-1,2-диэтилциклопропаны (т. кип. 93,5 и 86,5 °С).

Предполагается, что иодистый иодметилцинк представляет собой довольно прочный комплекс карбена с иодистым цинком *а*, в котором электрофильным является атом углерода. Пространственная избирательность и *цис*-направленность присоединения объясняются тем, что реакция протекает через трехцентровое переходное состояние *б*:



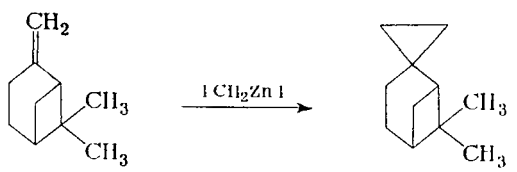
а *б*

Выполняя для военно-воздушных сил США исследования по созданию реактивного топлива, обладающего высокой теплотой сгорания и высокой термической устойчивостью, Уайнмен[1] (1961) синтезировал по методу Симмонса и Смита 7 новых три- и тетрациклических углеводородов. Полученные из бициклогексилидена I и β-пинена III спироциклические углеводороды II и IV обладали особенно высокими теплотами сгорания (теплота сгорания циклогексана равна 945 *ккал/моль*).



I

II
(−ΔH = 1809 *ккал/моль*)



III

IV
(ΔH 1550 *ккал/моль*)

[1] Роберт Дж. Уайнмен; родился в 1919 г. в Чикаго (США); доктор философии Гарвардского университета (ученик Сторка).

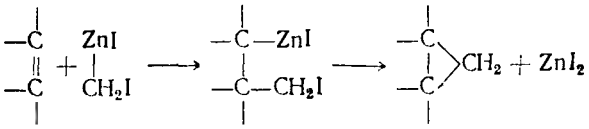
Методика проведения синтеза по Симмонсу—Смиту была улучшена тем, что перед упариванием иодистый метилен удаляли прибавлением 2-метилбутена-2 и дополнительного количества цинк-медной пары с последующим кипячением реакционной смеси в течение еще 24 *ч*. В результате этого удается избежать окрашивания, происходящего при перегонке в присутствии иодистого метилена, а избыток 2-метилбутена-2 (т. кип. 38,6 °С) и образовавшийся 1,1,2-триметилциклопропан (т. кип. 52,5 °С) легко отделяются благодаря их низким температурам кипения.

Виттиг (1961) предложил для получения иодистого иодметилцинка, являющегося активным реагентом в реакции Симмонса-Смита, другой метод, заключающийся в прибавлении раствора диазометана к эфирному раствору иодистого цинка и олефина:

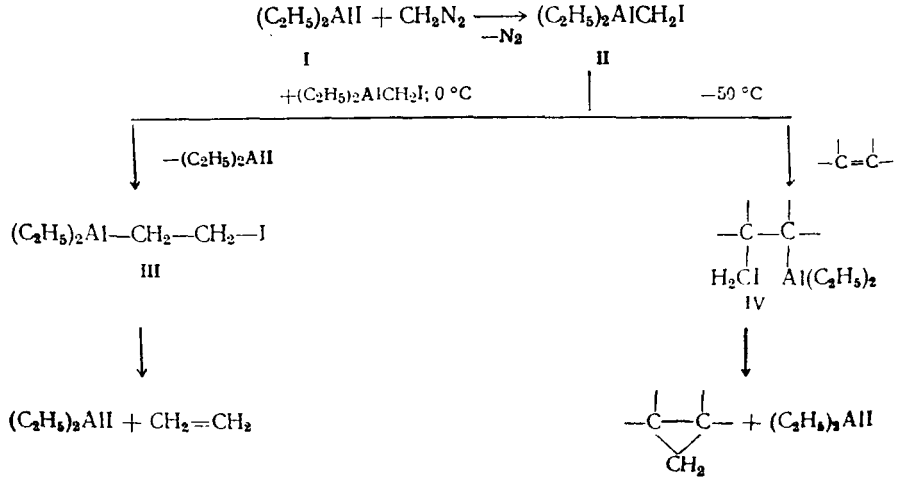
$$ZnI_2 + CH_2N_2 \longrightarrow ICH_2ZnI + N_2$$

При молярном соотношении ZnI_2 : олефин : CH_2N_2, равном 1 : 1, 1 : 1,5, и кипячении в течение 60 *ч* циклогексен дает норкаран с выходом 30%. В других случаях выход был повышен до 80—85% путем прибавления еще нескольких порций диазометана.

Хоберг (1962) высказал мнение, что многие так называемые карбеновые реакции в действительности протекают без промежуточного образования карбенов. Он считает, что при реакции Симмонса—Смита просто происходит присоединение высокореакционноспособного реагента иодистого иодметилцинка, образующегося из иодистого метилена и цинк-медной пары или из диазометана и иодистого цинка:



Такой механизм подтверждается следующими фактами. Иодистый диэтилалюминий I реагирует с диазометаном в пентане при —80 °С с выделением азота и образованием кристаллического иодметилдиэтилалюминия II; это вещество устойчиво в интервале от —80 до —50 °С, но при температурах от —10 до 0 °С оно разлагается с образованием этилена; выделение последнего интерпретируется как результат реакции двух молекул II с образованием III и отщеплением иодистого диэтилалюминия:



Промежуточное возникновение карбена здесь исключено, так как при той температуре, при которой металлоорганическое соединение II устойчиво, он быстро реагирует с циклогексеном, образуя норкаран. Реакция объясняется простым присоединением циклогексена с образованием IV и отщеплением иодистого диэтилалюминия.

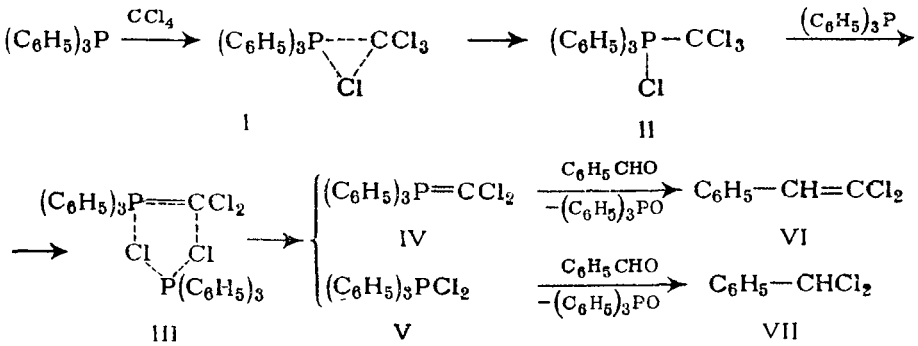
Так как трифенилфосфин обладает нуклеофильным характером, а карбен — электрофильным, то можно было ожидать, что эти реагенты должны соединяться с образованием илидов нового типа, применение которых расширит область реакции Виттига (Спезиел[1], 1960; Сейферт, 1960). Действительно, оказалось, что трифенилфосфин в пентане при действии хлороформа и *трет*-бутилата калия при 0 °С дает желтый трифенилфосфиндихлорметилен, который реагирует с бензофеноном, образуя 1,1-дифенил-2,2-дихлорэтилен:

$$(C_6H_5)_3P \xrightarrow{:CCl_2} (C_6H_5)_3P{=}CCl_2 \xrightarrow[46\%]{(C_6H_5)_2CO} (C_6H_5)_2C{=}CCl_2$$

При получении хлоркарбена из хлористого метилена под действием н-бутиллития в присутствии трифенилфосфина образуется трифенилфосфинмонохлорметилен, который реагирует с ацетофеноном с образованием смеси *цис*- и *транс*-1-хлор-2-фенилпропена-1:

$$(C_6H_5)_3P + CH_2Cl_2 \xrightarrow{н\text{-}C_4H_9Li} (C_6H_5)_3P{=}CHCl \xrightarrow[46\%]{C_6H_5{-}CO{-}CH_3} \underset{\textit{цис-}\text{ и }\textit{транс-}}{C_6H_5{-}C(CH_3){=}CHCl}$$

В 1962 г. Рабинович и Рамирец независимо и почти одновременно описали простой метод получения илидов типа IV и одностадийный синтез β,β-дигалоидолефинов. Например, если раствор трифенилфосфина и бензальдегида в четыреххлористом углероде нагревать 2 *ч* при 60 °С, то после прибавления петролейного эфира выпадает осадок трифенилфосфиноксида, а из фильтрата получаются β,β-дихлорстирол VI и хлористый бензилиден VII (оба с выходом 72%). В процессе этого превращения не происходит промежуточного образования свободных радикалов или карбенов; по-видимому, реакция протекает через переходные состояния I, III и илид IV:



При взаимодействии четырехбромистого углерода с трифенилфосфином и бензальдегидом реакция протекает в течение нескольких минут и с выходом 84% получается β,β-дибромстирол.

При использовании метода улавливания карбена циклогексеном в качестве акцептора было установлено, что карбен образуется также

[1] А. Джон Спезиел; родился в 1916 г. в Роки-Хилл (Коннектикут, США); доктор философии Иллинойсского университета (ученик Фьюсона).

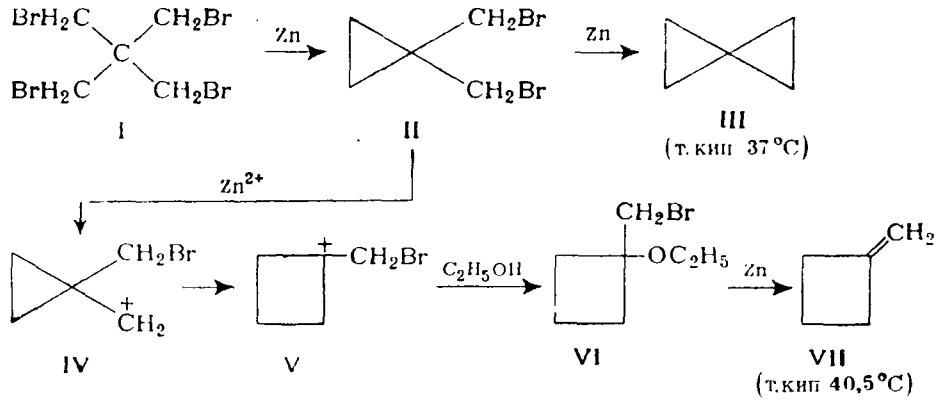
при реакции бромистого тетраметиламмония с фенилнатрием или фениллитием (10 : 1); выделение в этом случае норкарана (выход 5—18%) показывает, что промежуточный триметиламмонийметилид распадается на триметиламин и карбен (Францен и Виттиг, 1960):

$$(CH_3)_4N^+Br^- \xrightarrow{C_6H_5Na(Li)} (CH_3)_3\overset{+}{N}-\overset{-}{C}H_2 \longrightarrow (CH_3)_3N + :CH_2$$

Аналогичными опытами было доказано, что при разложении трихлорацетата натрия в кипящем 1,2-диметоксиэтане с высоким выходом образуется дихлоркарбен (Вагнер, 1959); возможно, эта реакция протекает через стадию карбаниона (см. 4.9):

$$^-CCl_3 \longrightarrow :CCl_2 + Cl^-$$

Спироциклопентан III был впервые получен Густавсоном (1896) действием цинковой пыли на тетрабромид пентаэритрита I в водном спирте. Последующие исследователи, главным образом Зелинский (1912) и Шоккор (1954), усиленно изучали эту реакцию, но не нашли пути подавления интенсивного образования метилиденциклобутана VII — побочного продукта, вероятно, возникающего в результате электрофильной перегруппировки промежуточного дибромида II через соединения IV—VI:



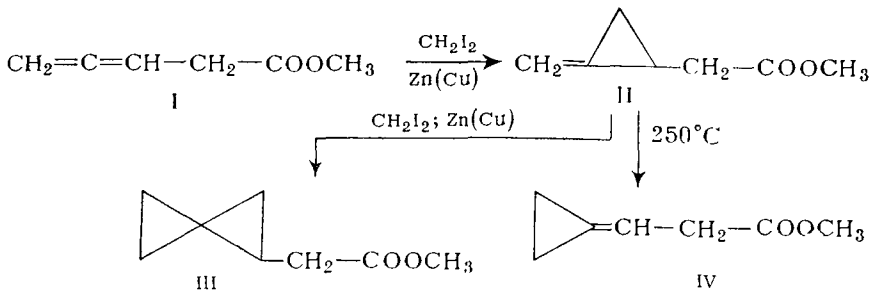
Эпплквист[1] (1958) предложил простое средство, которое подтверждает механизм перегруппировки и повышает выход спироциклопентана (94%-ной чистоты) до 81%, а именно: прибавление этилендиаминтетраацетата натрия для удаления ионов цинка.

Получение производных спироциклопентана представляет значительные трудности. Так, при свободнорадикальном хлорировании этого углеводорода, наряду с хлорспиропентаном, получаются также три других главных продукта (Эпплквист, 1960). Хлорспиропентан не реагирует в заметной степени даже при продолжительном кипячении с водным раствором нитрата серебра, но способен образовывать гриньяровское производное, из которого реакцией с хлоругольным эфиром и последующей перегруппировкой Курциуса удалось получить спиропентиламин (Эпплквист, 1960). Под действием азотистой кислоты этот амин превращается в смесь 2- и 3-метиленциклобутанолов (выход 7% и 32%); механизм реакции пока не выяснен.

Применив реакцию Симмонса и Смита к замещенному аллену I, Ульман (1961) получил в качестве первичного продукта алкилиденцик-

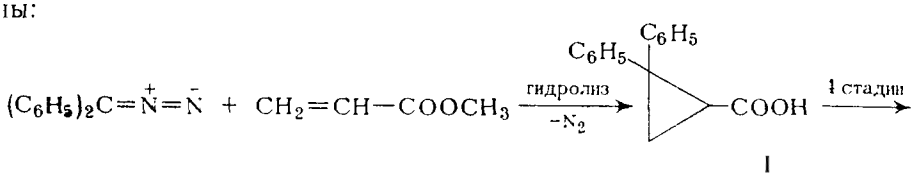
[1] Дуглас Е. Эпплквист; родился в 1930 г. в Солт-Лейк-Сити (штат Юта, США), доктор философии Калифорнийского технологического института (ученик Робертса)

лопропановое соединение II, а при дальнейшем действии иодистого иодметилцинка — производное спиропентана III. При пиролизе соединения II образуется вещество, которому по аналогии с формулой, предложенной Ульманом (1959—1960) для давно известного продукта перегруппировки кислоты Фейста, приписано строение метилового эфира циклопропилиденпропионовой кислоты IV:

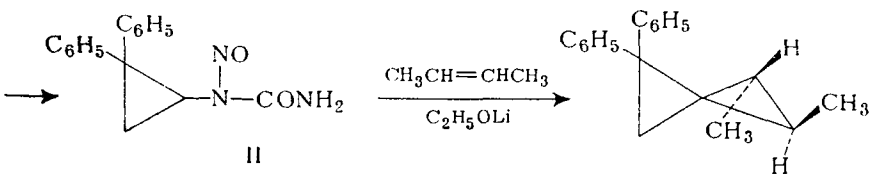


I II III IV

Новый путь синтеза, основанный на реакции циклопропилиденкарбенов с олефинами, предложен Джонсом[1] (1960). Исходное вещество 2,2-дифенилциклопропанкарбоновую кислоту I, полученную по методу Вальборского[2] (1955) взаимодействием дифенилдиазометана с метилакрилатом, превращают через хлорангидрид, азид, изоцианат и производное мочевины в необычайно устойчивую замещенную нитрозомочевину II. При действии на нее этилата лития в присутствии *цис-* и *транс*-бутена-2 получаются (с промежуточным образованием циклопропилиденкарбена) кристаллические вещества с т. пл. 32 и 52 °С, которые представляют собой оптически чистые дифенилдиметилспироциклопентаны:

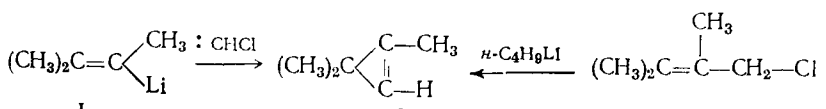


I



II III

Синтез циклопропенов по методу Г. Клосса и Л. Клосс (1961) может быть иллюстрирован реакцией 1,2-диметилпропениллития I с хлористым метиленом в тетрагидрофуране при —35 °С, в результате которой после гидролиза получается 1,3,3-триметилциклопропен II:

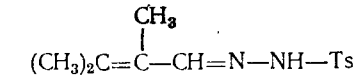


I II III

[1] Уильям М. Джонс; родился в 1930 г. в Кэмпбелсвилле (штат Кентукки, США); доктор философии университета в Южной Калифорнии (ученик Берсона).

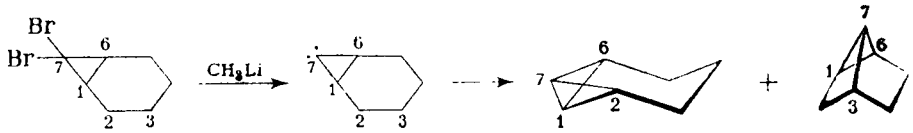
[2] Гарри М. Вальборский; родился в 1923 г. в Лодзи (Польша); доктор философии университета в Огайо (ученик Ньюмена).

Это же вещество образуется из 1-хлор-2,3-диметилбутена-2 (III), но с низким выходом. Однако при разложении близкого по строению тозилгидразона



нагреванием его с основанием при 150 °С циклопропеновое соединение II получается с выходом 72%.

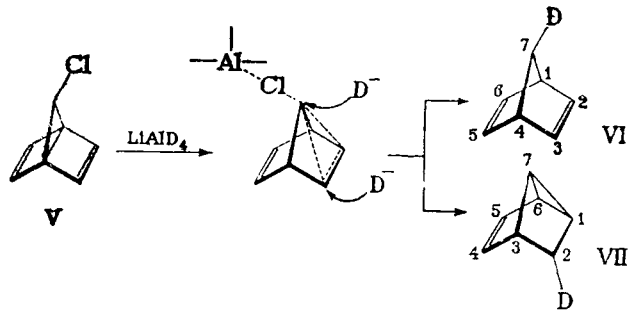
Новый путь синтеза сильно напряженных кольцевых систем, описанный Муром[1] (1961), основан на том, что при взаимодействии 7,7-дибромноркарана I с метиллитием образуется циклопропилиденовый карбен II, который претерпевает внутримолекулярные реакции конденсации или внедрения. Главным продуктом является углеводород III, получающийся в результате атаки $C_7 \rightarrow C_2$; один из двух других продуктов (IV) образуется вследствие атаки $C_7 \rightarrow C_3$:



I II III IV

Рациональные названия этих соединений следующие: III — трицикло-[4,1,0,$0^{2,7}$]-гептан; IV — трицикло-[4,1,0,$0^{3,7}$]-гептан.

4,5-Ненасыщенное производное VII трициклического углеводорода IV было неожиданно получено Стори (1961) в качестве главного продукта при восстановлении 7-хлорнорборнадиена V алюмодейтеридом лития, которое проводилось с целью синтеза 7-дейтеронорборнадиена VI; углеводород VI был получен с выходом только 8%, тогда как выход трициклического углеводорода VII, представляющего собой отвратительно пахнущую жидкость, составлял 49%:

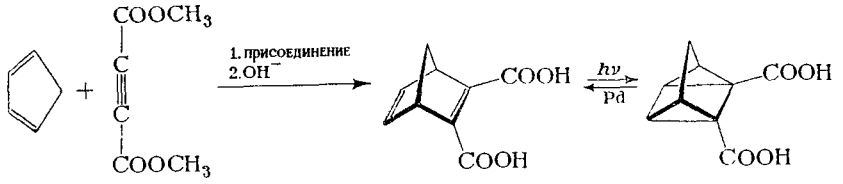


При помощи спектра ядерного магнитного резонанса было установлено, что дейтерий находится только в *эндо*-2-положении. Стори считает, что эта реакция восстановления свидетельствует о взаимодействии двойной связи с возникающим при углероде 7 мостиковым карбониевым ионом, и предполагает, что дейтерид алюминия, образуя координационную связь с атомом хлора, вызывает ионизацию, чему способствует наличие двойной связи.

Циклопентадиен легко реагирует с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты с образованием аддукта, который при омылении

[1] Уильям Р. Мур; родился в 1928 г. в Миннеаполисе (США); доктор философии Миннесотского университета (ученик Арнольда и Фентона).

дает бициклогептадиендикарбоновую кислоту I (Дильс и Альдер; 1931). Кристол[1] нашел (1954), что кислота I при облучении превращается в интересное соединение II, являющееся первым обнаруженным производным квадрициклена (рациональное название: квадрицикло-[2,2,1,$0^{2,6}$,$0^{3,5}$]-гептан:



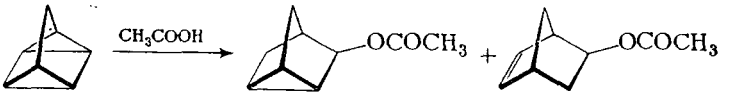
I II

Позднее была осуществлена изомеризация норборнадиена III в квадрициклен IV путем прямого облучения (Даубен, 1961) и облучения в изопентановом растворе в присутствии ацетона, ацетофенона или бензофенона в качестве сенсибилизатора (Хеммонд, 1961):

III IV

Кольцевая система квадрициклена является высоконапряженной, и при перегонке при нормальном давлении (около 100 °С) этот углеводород медленно превращается в исходный бициклогептадиен. Следует обратить внимание на то, что соединения I и II, а также III и IV представляют собой валентные изомеры; поскольку же обе пары соединений способны к взаимопревращению, они являются таутомерами.

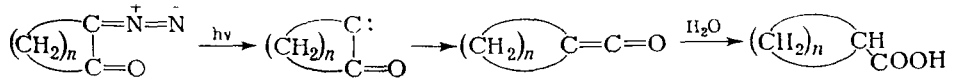
Квадрициклен IV в растворе уксусной кислоты при комнатной температуре превращается в нортрициклилацетат V и *экзо*-норборненилацетат VI:



IV V VI

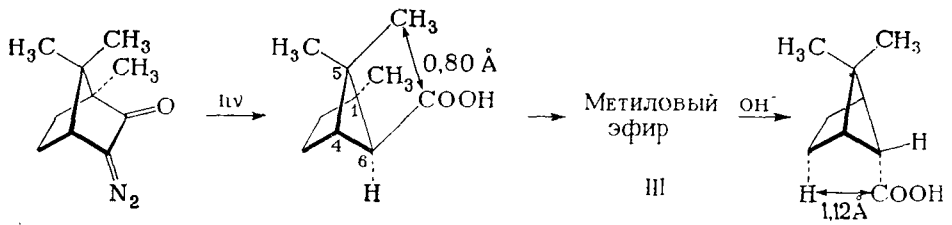
Хотя двойные связи в бициклогептадиене III не сопряжены, спектр поглощения свидетельствует о псевдосопряжении: $\lambda_{макс.}=205$, 214, 220 и 230 *ммк* ($\varepsilon=2100$, 1480, 870 и 200). Уинстейн на основании полуэмпирических данных волновой механики пришел к выводу (1960), что обычная структурная формула правильно отражает основное состояние молекулы, но уже в низшем возбужденном состоянии имеется взаимодействие между двумя двойными связями.

Хорнер (1951) предложил полезную модификацию реакции Арндта—Эйстерта (см. 11.26), заключающуюся в фотолитическом разложении диазокетона, например циклического. В водной среде промежуточно образующийся кетен превращается в кислоту с суженным циклом:



[1] Стенли Дж. Кристол; родился в 1916 г. в Чикаго (США); доктор философии Калифорнийского университета (ученик В. Г. Юнга).

То, что процесс протекает через стадию карбена, выяснилось в результате повторного исследования Мейнвалдом (1962) фотолиза диазокамфоры I. Хорнер показал, что продуктом этой реакции является 1,5,5-триметилбицикло-[2,1,1]-гексанкарбоновая-6 кислота. Таким образом впервые удалось легко подойти к этой интересной бициклической системе, но стереохимии рассматриваемой реакции Хорнер не установил. Мейнвалд показал, что главным продуктом реакции, получающимся с выходом около 60%, является *экзо*-кислота II (т. пл. 101 °С), поскольку омыление ее метилового эфира III избытком основания в водном спирте сопровождается эпимеризацией в новую кислоту IV (т. пл. 43 °С):



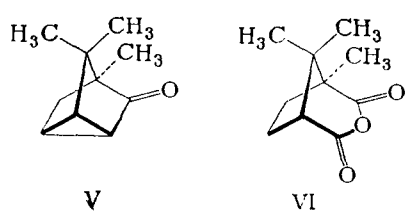
I II III IV

Таким образом, эпимеризация успешно конкурирует с омылением.

Вопрос об *экзо*- и *эндо*-конфигурации этих кислот был решен на основании опубликованных Вилкоксом мл. (1960) таблиц межъядерных расстояний в бициклических системах. В кислоте II расстояние между центром карбоксильного углерода и краем метильной группы равно 0,80Å, а в кислоте IV расстояние между карбоксилом и ближайшим его соседом составляет 1,12Å. Поэтому легко эпимеризующийся изомер должен обладать менее стабильной *экзо*-конфигурацией II. Следовательно, промежуточный кетен гидратируется с менее экранированной стороны.

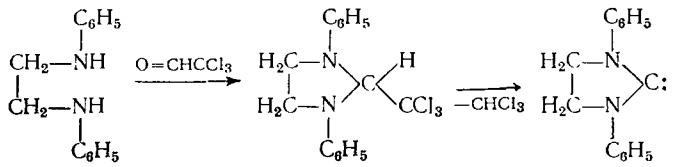
Из нейтральной фракции реакционной смеси после фотолиза диазокамфоры Мейнвалд выделил два побочных продукта.

Оказалось, что один из них представляет собой изоцикленон V (т. пл. 168 °С) — давно известный продукт реакции диазокамфоры I с порошкообразной медью, который, очевидно, в обоих случаях образуется путем типичной карбеновой реакции внедрения. Второй побочный продукт является камфорным ангидридом VI и, вероятно, получается в результате взаимодействия диазокамфоры или промежуточного карбена с растворенным кислородом:



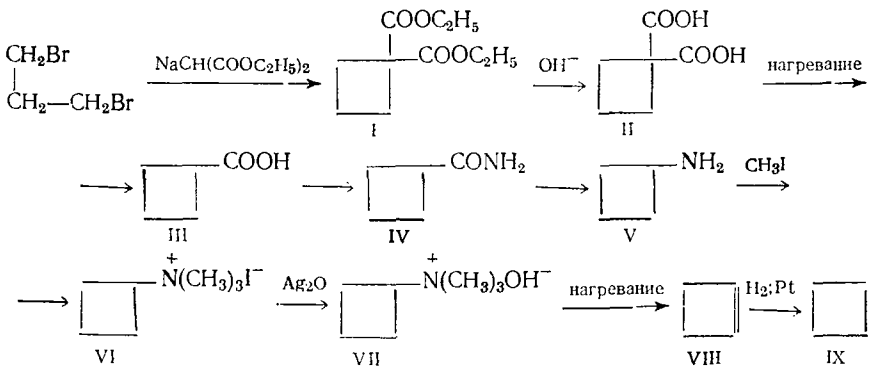
V VI

Имеются также предварительные сообщения о выделении карбенов, нуждающиеся, однако, в дальнейшем подтверждении. Ванцлик (1960) нашел, что если продукт конденсации дианилиноэтана (см. 12.37) с хлоралем нагревать в инертном растворителе, то отщепляется хлороформ и образуется бесцветное кристаллическое вещество, которое можно считать карбеном



так как оно реагирует с кислородом воздуха, превращаясь в 1,3-дифенилимидазолидон-2, а с водой дает моноформильное производное дианилиноэтана. Определение молекулярного веса показывает, что это вещество находится в равновесии с его димером, легко диссоциирующим до карбена. Димер получается с выходом 91% при кипячении дианилиноэтана с ортомуравьиным эфиром в атмосфере азота (Ванцлик, 1961—1962). Другой способ получения этого димера, а также ряд его новых свойств описаны Лемалем (1962).

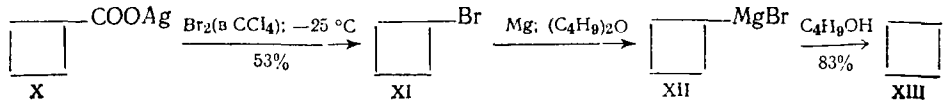
15.5 Ряд циклобутана. — Первое соединение этого ряда, диэтиловый эфир циклобутандикарбоновой-1,1 кислоты I, было получено Перкином мл. путем малонового синтеза (1887). В результате омыления и пиролиза замещенной малоновой кислоты II была получена циклобутанкарбоновая кислота III, но дальнейшие попытки Перкина превратить ее в циклоалкан, лежащий в основе всего ряда, оказались безуспешными, так как при пиролизе кальциевой соли этой кислоты получался только этилен. Синтез циклобутана был впервые осуществлен с низкими выходами Вильштеттером[1] (1907) следующим многостадийным путем. Синтезированная Перкином монокарбоновая кислота III была превращена через хлорангидрид и амид IV в амин V, из которого исчерпывающим метилированием был получен иодметилат VI, переведенный затем в четвертичное основание VII; в результате гофмановского расщепления VII был получен циклобутен VIII, при осторожном гидрировании которого образовался циклобутан IX и бутадиен.



Кэзон (1949), предприняв синтез циклобутана для физико-химических исследований, проводимых его коллегами в Беркли, сначала пытался получить его по методу Фрейнда. Однако оказалось, что при действии натрия на тетраметилендибромид в кипящем толуоле образуется смесь, содержащая приблизительно 7% циклобутана и 7% *н*-бутана, которые различаются по температурам кипения лишь на 12 °С. Позднее Кэзону удалось разработать удовлетворительный способ получения циклобутана, заключающийся в следующем. При прибавлении серебря-

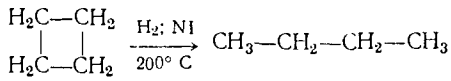
[1] Рихард Вильштеттер (1872—1942); доктор философии Мюнхенского университета (ученик Эйнхорна); лауреат Нобелевской премии 1930 г. Лит.: J. Chem. Soc., 999 (1953).

ной соли циклобутанкарбоновой кислоты X к раствору брома в четыреххлористом углероде при —25 °С происходит реакция Хунсдикера (см. 10.2) и образуется бромистый циклобутил XI; последний в ди-*н*-бутиловом эфире превращают в гриньяровское производное XII и прибавлением бутилового спирта выделяют циклобутан XIII, который в этом случае легко получается в чистом виде:



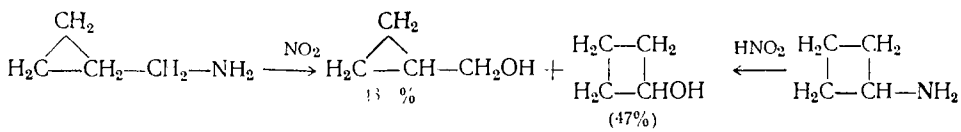
X XI XII XIII

Циклобутан значительно менее реакционноспособен, чем циклопропан. Он не только нечувствителен по отношению к перманганату и озону, но также устойчив к действию брома и иодистого водорода при комнатной температуре. Правда, его кольцо размыкается при гидрировании, однако это происходит при более высокой температуре, чем в случае циклопропана:

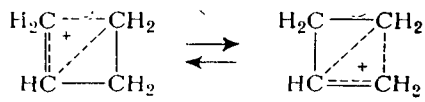


Циклопентан и циклогексан уже совершенно устойчивы к гидрированию и так же инертны, как нормальные алканы.

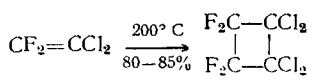
15.6 Перегруппировка Демьянова. — Изучая реакцию первичных аминов с азотистой кислотой (см. 14.18), Демьянов обнаружил, что циклопропилметиламин и циклобутиламин при действии азотистой кислоты образуют смесь циклопропилкарбинола и циклобутанола:



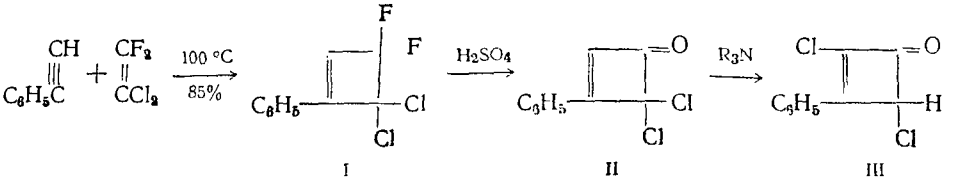
Позднее эту реакцию, протекающую через промежуточные карбониевые ионы, исследовал при помощи изотопов Робертс (1959), который нашел, что оба амина образуют одинаковую смесь спиртов. Это объясняется тем, что в обоих случаях, хотя исходные соединения и имеют разные циклические системы, образуется один и тот же карбониевый ион (мостиковый бициклобутониевый ион), который может существовать в двух энергетически равноценных формах:



15.7 Синтезы путем C_2+C_2. — Димеризация простейших олефинов не может быть осуществлена, так как известно лишь обратное превращение — расщепление циклобутанов на олефины. Однако фторированные олефины легко димеризуются. Например, 1,1-дихлор-2,2-дифторэтилен при нагревании в автоклаве в присутствии гидрохинона или других ингибиторов полимеризации димеризуется в 1,1,2,2-тетрахлор-3,3,4,4-тетрафторциклобутан (Коффман, 1949):

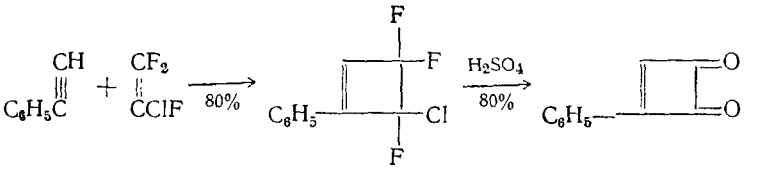


Робертс (1953) расширил область применения этой реакции, осуществив циклоприсоединение фенилацетилена к фторированным олефинам, и нашел способ последующего удаления атомов галоида. Так, при конденсации фенилацетилена с 1,1-дихлор-2,2-дифторэтиленом образуется производное циклобутена I. При действии на соединение I серной кислоты происходит гидролиз атомов фтора и получается 2,2-дихлоренон II, который в присутствии триэтиламина претерпевает аллильную перегруппировку с образованием изомерного 2,4-дихлоренона III:



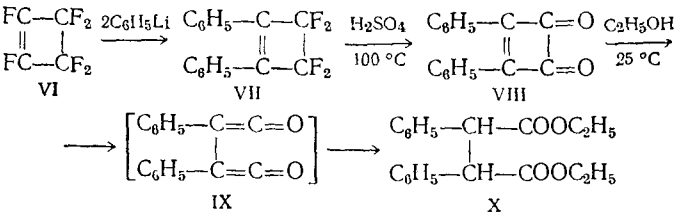
I II III

Наблюдение, что это соединение не способно енолизоваться, свидетельствует о неустойчивости циклобутадиеновой системы. Аддукт хлортрифторэтилена и фенилацетилена, имеющий строение IV, при гидролизе серной кислотой дает фенилциклобутендион V:



IV V

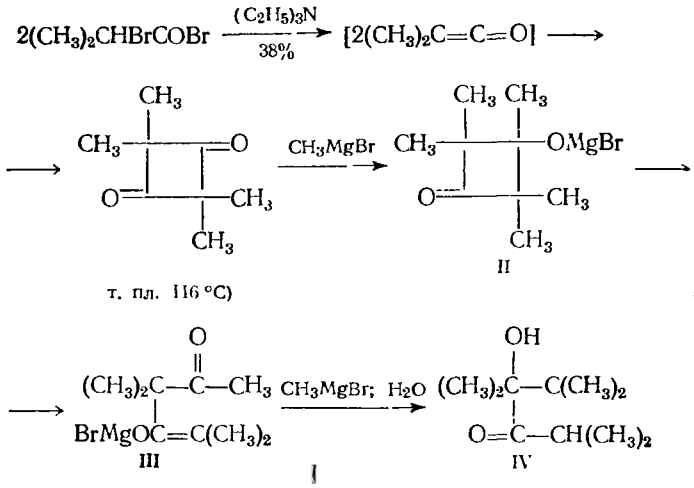
Последний окрашен в желтый цвет и формально похож на *о*-хиноны, но отличается от них по своим химическим свойствам; он не восстанавливается в циклобутадиендиол, а при конденсации с *о*-фенилендиамином образует продукт, уже не содержащий циклобутенового кольца. Бломквист (1961) синтезировал дифенилциклобутендион VIII (продукт желтого цвета, т. пл. 97 °С) через соединения VI и VII и нашел, что это вещество в спиртовом растворе при комнатной температуре превращается в диэтиловый эфир α,α'-дифенилянтарной кислоты X [(±)-, и *мезо*-форма]. Вероятно, при этом происходит изомеризация дифенилдикетона VIII в бис-фенилкетен IX:



VI VII VIII IX X

Димеризация кетенов представляет собой другой путь, приводящий к образованию циклобутандионов-1,3. Например, тетраметилциклобутандион-1,3 (I) получается с приличным выходом в результате дегидрогалоидирования бромангидрида α-бромизомасляной кислоты триэтиламином в бензоле. При действии этилата натрия соединение I расщепляется до этилового эфира 2,2,4-триметил-3-кетовалериановой кислоты.

Оно расщепляется также при взаимодействии с реактивом Гриньяра (Эриксон, 1946): первичный продукт присоединения бромистого метилмагния (соединение II) дезальдолизуется в кетон III, который далее реагирует с еще одной молекулой магнийорганического соединения, образуя в конечном итоге кетоспирт IV:



Тетраметилциклобутандион-1,3 и образующуюся из него смесь диолов получают в полупромышленном масштабе (фирма «Истмен»). Гидрирование этого дикетона с обычными катализаторами не дает удовлетворительных результатов, но оно хорошо протекает в присутствии рутения на порошкообразной окиси алюминия в метаноле. При этом с выходом 98% образуется смесь почти равных количеств *цис* - 2,2,4,4-тетраметилциклобутандиола-1,3 (т. пл. 163 °С) и изомерного *транс*-диола (т. пл. 148 °С). После превращения этих диолов в диформиаты смесь может быть разделена на кристаллическую и жидкую фракции, при омылении которых получаются соответственно *транс*-диол (24%) и *цис*-диол (7%). Пространственное строение *цис*-диола показано на фотографии (рис. 1), собранной из частей конструкции Петерсена[1]. Шары, изображающие атомы углерода, изготовлены из неопрена, что позволяет собирать высоконапряженные кольцевые системы.

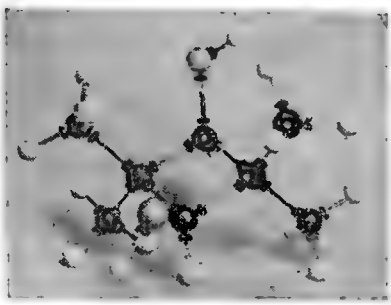


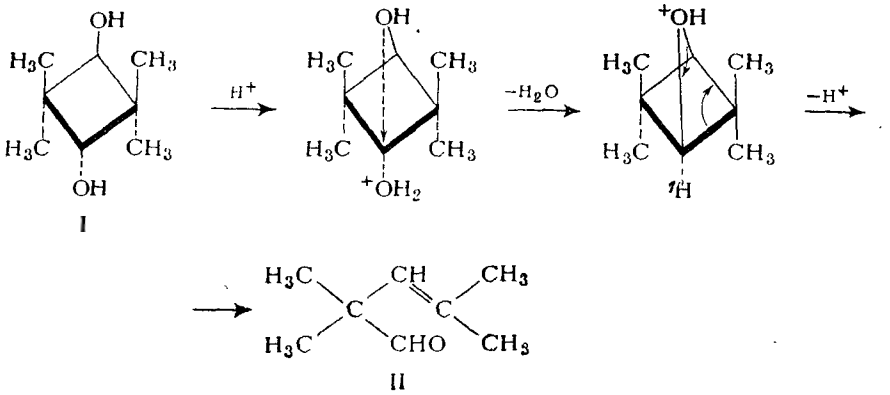
Рис. 1. Модель молекулы *цис*-2,2,4,4-тетраметилциклобутандиола-1,3.

Цис-диол устойчив по отношению к кипящей разбавленной серной кислоте, тогда как *транс*-диол I расщепляется в этих условиях до 2,2,4-триметилпентен-3-аля (II), вероятно, в результате следующей трансаннулярной реакции (Хазек[2], 1961):

---

[1] Квентин Р. Петерсен; родился в 1924 г. в Бриджпорте (Коннектикут, США); доктор философии Северо-Западного университета (ученик Бекера).

[2] Роберт Х. Хазек; родился в 1918 г. в Стейт Колледж (штат Пенсильвания, США), доктор философии Иллинойского университета (ученик Марвела).

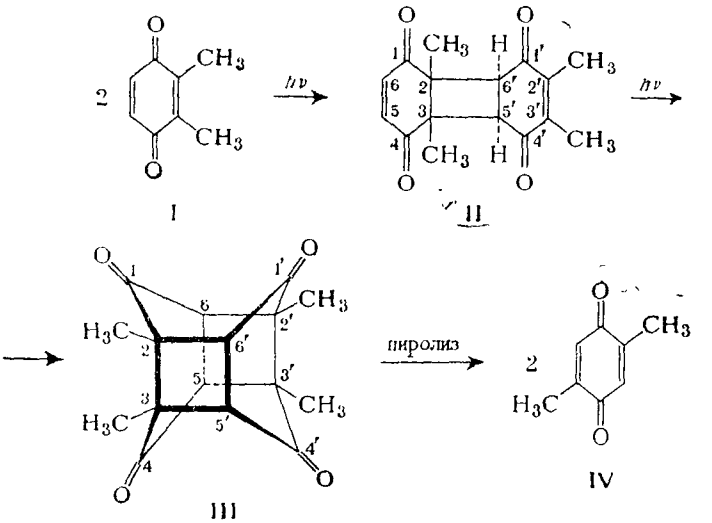


I

II

Если смесь диолов обрабатывать кислотой и образующийся альдегид II отгонять с паром, то остается чистый *цис*-диол.

2,3-Диметил-1,4-бензохинон I (см. ниже) при непродолжительном стоянии на солнечном свету превращается в бледно-желтый димер, для которого доказано строение производного циклобутана II (Флейг, 1960); при дальнейшем облучении замыкается еще одно четырехчленное кольцо (в результате образования мостиков C_6—C_2' и C_5—C_3') и образуется бесцветное вещество, имеющее трехмерную структуру III. При пиролизе бесцветного димера образуется 2,5-диметил-1,4-бензохинон IV, по-видимому, в результате расщепления тех связей, которые в формуле III расположены вертикально:



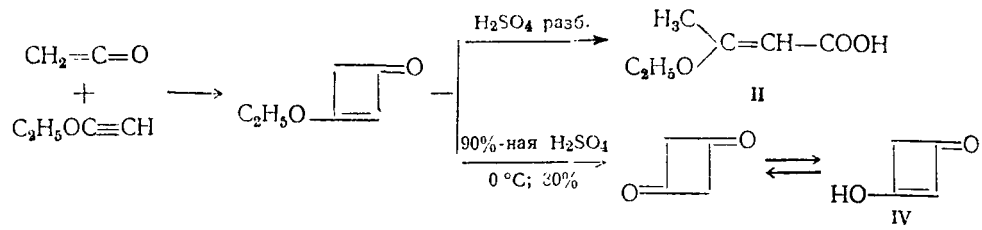
I

II

III

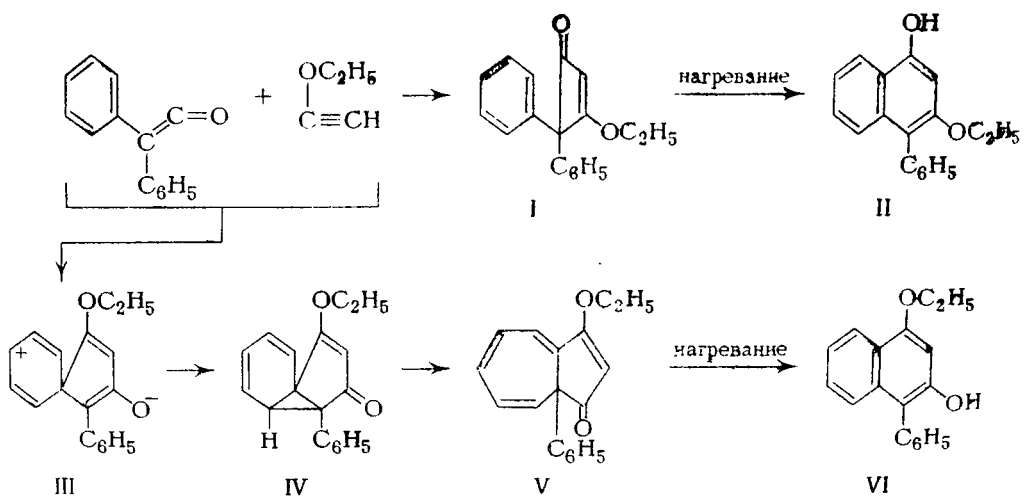
IV

Циклобутандион-1,3 (III), бывший ранее недоступным, синтезирован Вассерманом (1962) в две стадии. Присоединением кетена к этоксиацетилену получен этиловый эфир енольной формы циклобутандиона-1,3 (I), который под действием воды или разбавленной кислоты претерпевает расщепление кольца с образованием β-этоксикротоновой кислоты II, но при действии 90%-ной серной кислоты при 0 °С гидролизуется до циклобутандиона-1,3 (т. пл. 120 °С):



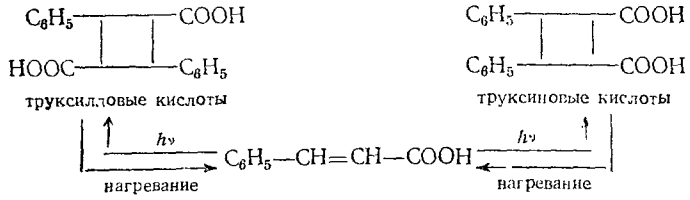
Данные ИК-спектра и спектра ядерного магнитного резонанса показывают, что это соединение в хлороформном растворе находится преимущественно в дикетонной форме III, а в полярных растворителях в значительной степени существует в виде енола IV. О присутствии енольной формы свидетельствуют, кроме того, быстрое поглощение брома, реакция с диазоэтаном, приводящая к исходному веществу I, и образование окрашенного комплекса с хлорным железом в водном растворе. Величина pK_K этого дикетона близка к трем.

Реакция этоксиацетилена с дифенилкетеном, впервые исследованная Нивенхюисом и Аренсом (1958), а затем Дженни с сотрудниками (1961) и Бартоном с сотрудниками (1962), приводит к образованию соединений I и V. Дифенилэтоксициклобутенон I при нагревании перегруппировывается в замещенный α-нафтол II. Второй продукт присоединения — производное дигидроазулена V, вероятно, образуется через стадии промежуточного арониевого иона (одна из его резонансных форм изображается формулой III) и норкарадиенового соединения IV. При нагревании до 300 °C соединение V превращается в производное β-нафтола VI:



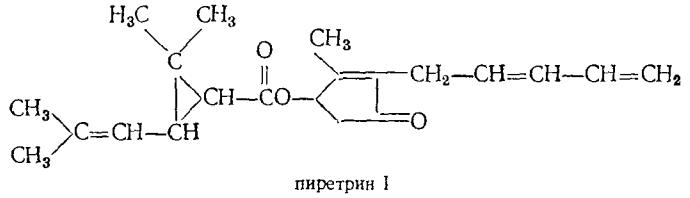
15.8 Природные соединения с малыми кольцами. — Лишь немногие природные соединения содержат малое кольцо, конденсированное с шестичленным циклом или включенное в него, и изучение этих соединений не имело значения для развития представлений об устойчивости и реакционной способности трехчленных и четырехчленных колец. Соединения с изолированными малыми кольцами встречаются еще реже. Первыми из таких соединений стали известны стереоизомерные труксилловые и труксиновые кислоты, выделенные Ли-

берманом (1889) из листьев *Coca* (особенно богаты ими листья *Coca* из местности Труксилло). Либерман определил молекулярные веса этих дикарбоновых кислот. Он нашел, что при перегонке при высокой температуре они дают коричную кислоту, и предложил для них приведенные ниже формулы. В результате последующих работ было установлено, что смесь труксилловых и труксиновых кислот может быть получена облучением коричной кислоты:

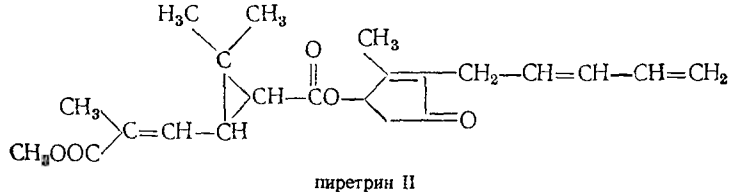


Теоретически возможно существование пяти оптически неактивных труксилловых кислот, и все они известны. Синтетическим путем получены также все четыре возможные циклобутантетракарбоновые-1,2,3,4 кислоты (Гриффин, 1960).

После труксилловых и труксиновых кислот никаких других соединений с малыми кольцами не было описано до 1924 г., когда Штаудингер и Ружичка[1] выделили из соцветий ромашки два вещества, обладающих высокой инсектицидной активностью, — пиретрин I и пиретрин II. Они оказались сложными эфирами изображенного ниже строения:



пиретрин I



пиретрин II

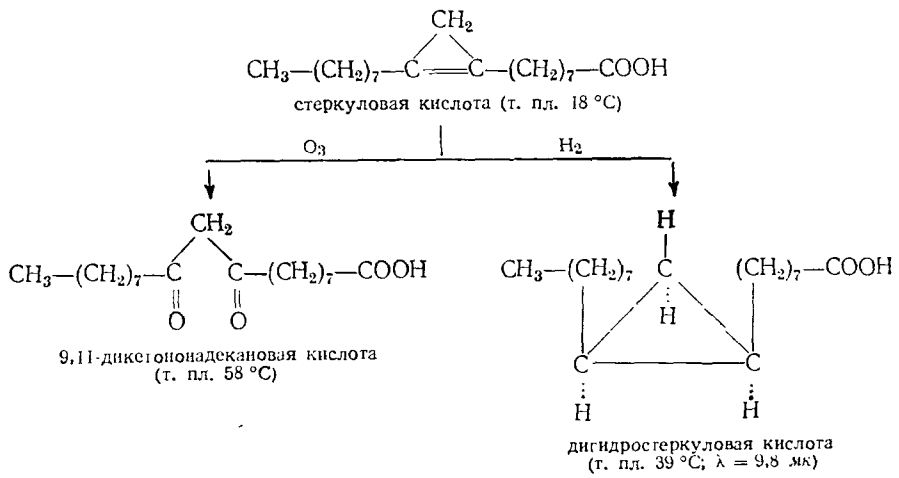
Каждое из этих веществ при гидролизе образует кислоту циклопропанового ряда и кетоспирт, являющийся производным циклопентена.

Обычные кислоты, входящие в состав жиров, содержат четное число атомов углерода, и поэтому выделение из природных источников двух C_{19}-кислот явилось большой неожиданностью. Одна из этих кислот, названная Нунном[2] стеркуловой, является главной составной частью омыленного масла семян тропического дерева *Sterculia foelida*. При экстракции этих семян 2-метилпентаном получается глицерид стеркуловой кислоты в виде желтого масла. Свободная кислота быстро полимеризуется при нагревании; первые исследователи не смогли получить ее в

[1] Леопольд Ружичка; родился в 1887 г. в Вукове (Югославия); доктор философии университета в Карлсруе (ученик Штаудингера); лауреат Нобелевской премии 1939 г.

[2] Джон Р. Нунн; родился в 1919 г. в Кейптауне (Южно-Африканская Республика); доктор философии университета в Кейптауне.

чистом виде, но на основании опытов по гидрированию пришли к выводу, что сырой продукт содержит 72% сопряженного диена. Нунн выделил стеркуловую кислоту в виде более устойчивого соединения включения с мочевиной; прибавление контролируемых количеств порошкообразной мочевины к метанольным фильтратам при последовательном осаждении фракций сырого продукта оказалось достаточно эффективным способом его фракционирования. Было установлено, что кислота содержит циклопропеновое кольцо в середине цепи, так как при озонировании образует 9,11-дикетононадекановую кислоту, строение которой вытекает из ее УФ-спектров (в спирте и спиртовом растворе NaOH), характерных для 1,3-дикетона, и окисления до пеларгоновой и азелаиновой кислот; при гидрировании стеркуловой кислоты в спирте в присутствии палладия на карбонате кальция образуется дигидростеркуловая кислота, устойчивая к $KMnO_4$:

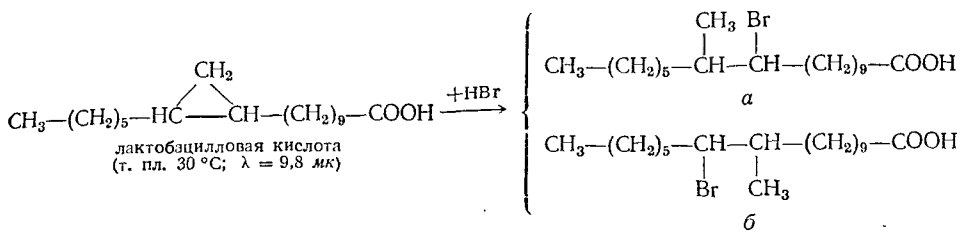


В уксусной кислоте в присутствии платинового катализатора Адамса дигидростеркуловая кислота поглощает еще 1 *моль* водорода.

Гофман[1] (1959) осуществил синтез дигидростеркуловой кислоты из *цис*-циклопропан-1,2-диуксусной кислоты (см. 15.4) и тем самым доказал, что она имеет *цис*-конфигурацию. Симмонс и Смит (1959) получили дигидростеркуловую кислоту с выходом 51% из метилового эфира олеиновой кислоты, иодистого метилена и цинк-медной пары. Наконец, Кастеллучи и Гриффин (1960) синтезировали стеркуловую кислоту по методу Симмонса и Смита из стеароловой кислоты.

Вторая C_{19}-кислота, лактобацилловая, была выделена Гофманом (1950) из микроорганизмов *Lactobacillus arabinosus* и *L. casei*. Состав этой кислоты, ее устойчивость к окислению наряду со склонностью к гидрированию, а также наличие в ИК-спектре полосы при 9,8 *мк* — все указывало, что где-то в цепи находится циклопропановое кольцо. В результате последующих исследований (1954) было установлено, что метиленовый мостик расположен между C_{11} и C_{12}. Это было выяснено при помощи микрометодов следующим образом. При действии на лактобацилловую кислоту бромистого водорода в уксусной кислоте при 100 °С происходит раскрытие циклопропанового кольца, протекающее по правилу Марковникова, и образуются две бромкислоты — *а* и *б*:

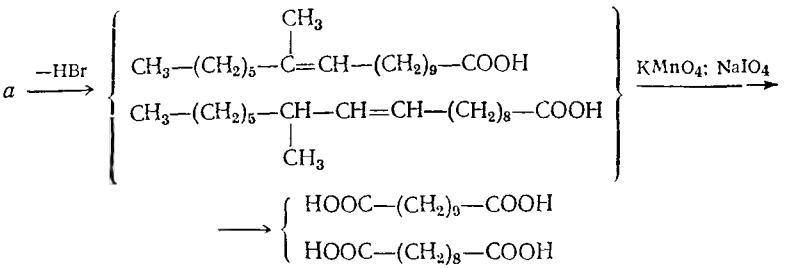
[1] Клаус Г. Гофман; родился в 1911 г. в Карлсруэ (Германия); доктор философии Цюрихской высшей технической школы (ученик Ружички).



лактобацилловая кислота
(т. пл. 30 °C; λ = 9,8 *мк*)

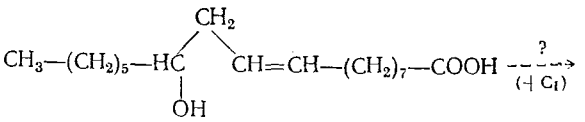
а *б*

Дегидробромирование первой из них (*а*) под действием кипящего коллидина, очевидно, протекает в обоих возможных направлениях, так как при последующем окислении по методу Лемьё (см. 5.30) была получена смесь ундекандикарбоновой и себациновой кислот, разделенная хроматографированием на кремневой кислоте:

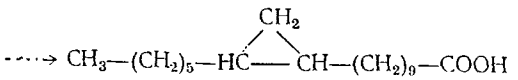


Вторая бромкислота *б* не способна образовывать ни одной из этих дикарбоновых кислот, но может быть превращена в метилкетокислоту $CH_3—CO—(CH_2)_9—COOH$; бромкислота *а*, напротив, превращается в метилкетон $CH_3—(CH_2)_5—COCH_3$. Как кислая, так и нейтральная фракции при реакции с гипоиодитом дают иодоформ, образующийся в конечном итоге из метиленового мостика.

Еще в то время, когда положение метиленового мостика в C_{18}-цепи не было известно, Косовер[1] (1951) предположил, что правильной является формула, основанная на биогенетических соображениях. Он высказал мнение, что роль предшественника лактобацилловой кислоты играет рицинолевая кислота, которая содержит группировку гомоаллилового спирта, вследствие чего ее фосфорнокислый эфир может подвергаться изохолестериновой перегруппировке (см. 9.9) с замыканием трехчленного кольца. Присоединение еще одного атома углерода к карбоксильному концу цепи может произойти в результате фосфорилирования, реакции с ацетатом (с образованием 2-кетокислоты) и декарбонилирования:



рицинолевая кислота



лактобацилловая кислота

[1] Эдвард М. Косовер; родился в 1929 г. в Бруклине (Нью-Йорк, США); доктор философии Калифорнийского университета (ученик Уинстейна).

Косовер отметил, что C_{19}-кислоты с циклопропановым кольцом аналогичны C_{18}-кислотам с двойной связью.

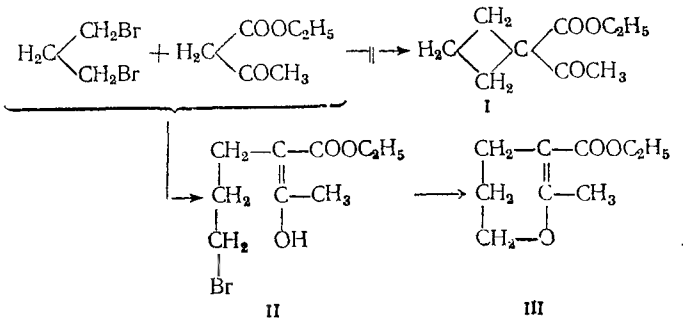
15.9 Теория напряжения Байера. — В 1929 г. в своей Педлеровской лекции Перкин мл.[1] напомнил, что было время, когда считалось возможным существование только двух классов органических соединений — с открытой цепью и ароматических. «Это казалось настолько достоверным, что никто не уделял серьезного внимания вопросу о возможности существования промежуточных углеродных колец, содержащих 3, 4 или 5 атомов, и не пытался их построить. Так, в 1876 г. В. Мейер выразил твердую уверенность в том, что не существует никаких оснований, оправдывающих предположения, что когда-либо могут быть получены кольца, меньше шестичленного».

Через несколько лет во время одной из встреч с В. Мейером Перкин спросил его, придерживается ли он прежнего мнения, но ответа не получил. Когда Перкин выразил намерение попытаться получить кольца с тремя, четырьмя и пятью углеродными атомами, Мейер не остался равнодушным к его энтузиазму, но все же посоветовал ему заняться чем-нибудь более перспективным. Главные доводы Мейера заключались в том, что до этого времени при синтетических экспериментах часто получали производные бензола, но не получали колец, содержащих меньше шести атомов, и что никаких соединений с малыми кольцами не было выделено из природных источников. Перкин обратился за советом к Байеру, и тот заявил, что весь опыт противоречит предположению о возможности существования малых колец. Однако позднее он сделал ряд одобряющих замечаний, когда Перкин сообщил ему, что собирается начать работу над этой проблемой. Э. Фишер высказал мнение, что даже если удастся получить соединения с малыми кольцами, то, вероятно, они окажутся настолько неустойчивыми, что будет очень трудно доказать их существование в достаточной мере убедительно для химического мира.

Работа, начатая Перкиным по заданию Байера, — исследование бензоилуксусного эфира — оказалась скучной и разочаровывающей главным образом потому, что в то время еще не был разработан метод фракционной перегонки при низком давлении (колба Клайзена была описана только в 1893 г.). Обладая некоторым количеством 1,3-дибромпропана, приготовленного для других целей, Перкин попытался провести конденсацию этого вещества с натрийацетоуксусным эфиром и получил сложный эфир, по составу отвечающий производному циклобутана I, а при его гидролизе выделил прекрасно кристаллизующуюся кислоту, которая, однако, не теряла двуокиси углерода в мягких условиях. Байер счел это открытие настолько важным, что решил в тот же день сообщить о нем в Баварскую академию, не ожидая следующего номера Berichte. «Виктор Мейер не только написал мне очаровательное письмо, но и, посетив вскоре Байера, рассказал ему, как сильно заинтересовали его результаты». Через три года Перкин совершенно случайно обнаружил, что его заключение было ошибочным и что продукт реакции является не производным циклобутана I, а циклическим эфиром енола III:

---

[1] Уильям Генри Перкин мл. (1860—1929); родился в Садбери (Лондон, Англия); доктор философии Вюрцбургского университета (ученик Вислиценуса). Лит. Nature, **124**, 623 (1929). Его Педлеровскую лекцию «Ранняя история синтеза замкнутых углеродных колец» см. J. Chem. Soc., 1347 (1929).

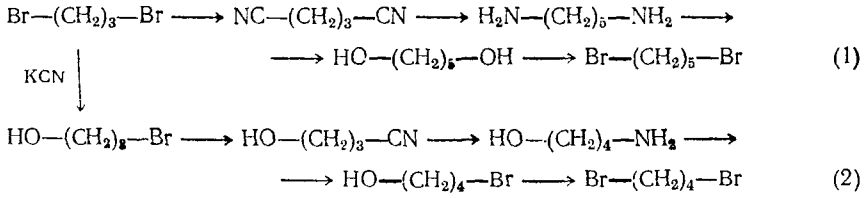


I

II

III

Однако к этому времени он уже выполнил ряд исследований, в которых отдельные неудачи с лихвой компенсировались успехами. В 1883 г. он из 1,3-дибромпропана и малонового эфира синтезировал диэтиловый эфир циклобутандикарбоновой-1,1 кислоты (см. 15.5), а из дибромэтана и малонового эфира — диэтиловый эфир циклопропандикарбоновой-1,1 кислоты (см. 15.2). Последнее соединение было также независимо получено Фиттигом в ходе обширных исследований в области лактонов, но этот исследователь приписал ему другую, ошибочную формулу. Следующей очевидной целью было получение пятичленного циклического эфира конденсацией 1,4-дибромбутана с малоновым эфиром. Однако 1,4-дибромбутан был тогда неизвестен, и опыт удалось провести лишь через 10 лет, когда этот дибромид стал доступен благодаря случайному стечению обстоятельств. Работая вместе с Хеуорсом в Оуеновском колледже в Манчестере, Перкин (1894) получал 1,5-дибромпентан по схеме (1), разработанной для синтеза пробковой кислоты. Продукт оказался смесью, и при его фракционировании наряду с 1,5-дибромпентаном удалось выделить давно ожидаемый 1,4-дибромбутан. Под действием сильнощелочного цианистого калия, обычно употреблявшегося в те времена, произошел частичный гидролиз, благодаря чему дальнейший синтез протекал по схеме (2):



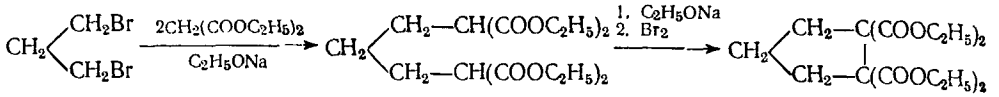
(1)

(2)

Взаимодействием нового дибромида с натриймалоновым эфиром был получен с почти количественным выходом диэтиловый эфир циклопентандикарбоновой-1,1 кислоты, который при дальнейшем гидролизе и декарбоксилировании дал циклопентанкарбоновую кислоту, отличающуюся высокой устойчивостью.

Однако еще раньше Перкин (1889) нашел другой путь построения пятичленных углеродных колец. Он заметил, что циклопропандикарбоновый эфир, получающийся при конденсации 1,2-дибромэтана с натриймалоновым эфиром, содержит небольшое количество высококипящего тетраэфира, образовавшегося в результате конденсации дибромида с двумя эквивалентами малонового эфира. Подобрав соотношение 1,3-дибромпропана и натриймалонового эфира и проведя реакцию при комнатной температуре, Перкин получил с хорошим выходом соответствующий тетраэфир и нашел, что его динатриевое производное при дей-

ствии брома с почти количественным выходом превращается в циклопентановый тетраэфир:



Это был первый синтез пятичленного углеродного кольца. Циклопентандикарбоновая-1,2 кислота, полученная из этого легко образующегося тетраэфира, оказалась веществом, обладающим значительной, можно даже сказать необычайной устойчивостью, что вызвало большой интерес в то время.

Эта работа была опубликована в 1885 г., через четыре месяца после появления классической статьи, в которой Байер изложил свою теорию напряжения. Сведения, которыми располагал Байер, были чрезвычайно ограниченными. Перкин до этого показал, что трех- и четырехчленные кольца образуются довольно легко и что соединения с трехчленным кольцом менее реакционноспособны, чем олефины, но более реакционноспособны, чем соединения с четырехчленным циклом. Например, циклопропандикарбоновая-1,2 кислота не присоединяет брома, но легко расщепляется бромистым водородом до γ-бромэтилмалоновой кислоты $Br—CH_2—CH_2—CH(COOH)_2$. Циклобутанкарбоновая же кислота инертна по отношению как к брому, так и к бромистому водороду. Производные циклопентана и циклогексана не были известны, и Байер в своих представлениях о характере шестичленных колец основывался на свойствах бензола. Таким образом, теория Байера была в значительной мере предсказательной, и он даже специально оговорил, что публикует свои взгляды для того, чтобы они могли быть предметом возможно более широкого обсуждения.

Байер постулировал, что любое отклонение от нормального тетраэдрического угла, равного 109°28′, вызывает внутреннее напряжение. Соединение двух углеродных атомов двойной связью должно сопровождаться уменьшением нормального валентного угла (109°28′) вдвое, т. е. на 54°44′. У циклопропана отклонение составляет

$$^1/_2\,(109°28' - 60°) = +24°44'$$

у циклобутана

$$^1/_2\,(109°28' - 90°) = +9°44'$$

у циклопентана

$$^1/_2\,(109°28' - 108°) = +0°44'$$

Байер предполагал, что кольцо циклогексана плоское и напряжение соответствует отклонению от нормальных валентных углов на −5°16′ для каждого углеродного атома. Предположение о плоском кольце, естественно, не оправдалось, и эта часть теории Байера в настоящее время не имеет значения. Введение вычислений для еще неизвестных соединений оказалось неудачным, так как, вероятно, оно отбило охоту у Перкина и других исследователей заниматься поисками путей синтеза колец, имеющих более шести атомов углерода.

В применении к малым кольцам теория напряжения хорошо объяснила немногие известные в то время факты и сразу получила подтверждение в результате перкиновского синтеза дикарбоновых и тетракарбоновых кислот циклопентанового ряда. Она объясняет также относительную реакционную способность (см. 15.2 и 15.5) и согласуется с теми энергетическими соотношениями, которые вытекают из теплот сгорания: запас энергии в пересчете на одну метиленовую группу уменьшается с уменьшением углового напряжения (табл. 2).

Таблица 2

Теплоты сгорания и валентные углы углеводородов

	Этилен	Циклопропан	Циклобутан	Циклопентан	Циклогексан	Циклогептан
Теплота сгорания, *ккал* на 1 *моль*	340	505,5	662,5	797	939	1103
на группу CH_2 . . .	170	168,5	165,5	158,7	157,5	158,3
Отклонение от нормального валентного угла . .	+54° 44′	+24° 44′	+9° 44′	+0° 44′	(−5° 16′)	(−9° 33′)

15.10 Ненапряженные кольца. — Сакс (1890) высказал предположение, что углеродные атомы в молекуле циклогексана расположены не в одной плоскости, а скорее образуют складчатое, свободное от напряжения кольцо, для которого возможны две формы, известные теперь под названиями форм ванны (лодки) и кресла (рис. 2). Возможно, по той причине, что статья была неудачно написана и постулированные формы изображены в виде неясных диаграмм, этому предположению долгое время не уделялось внимания и только в 1918 г. Мор[1] в высоконаучной статье, иллюстрированной прекрасно выполненными рисунками моделей, привел веские доводы в пользу неплоских, свободных от напряжения колец как в простых соединениях, так и в сложных полициклических системах. Хотя Мор не обнаружил каких-нибудь новых фактов, он смог указать на уже существовавшее, но не замеченное ранее доказательство.

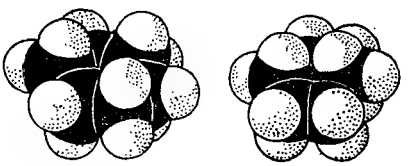


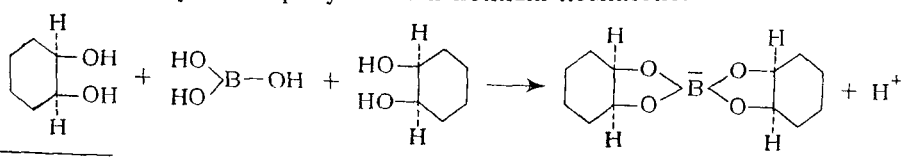
Рис. 2. Модели молекулы циклогексана.

Байер закончил свою статью примечанием, что, вероятно, наиболее устойчивым является расположение углеродных атомов в каменном угле. Мор заметил, что эта формулировка нуждается только в том уточнении, что «каменный уголь» следует заменить на «алмаз», так как рентгенокристаллографические данные У. Г. Брэгга и У. Л. Брэгга показывали, что кристаллическая решетка алмаза построена из углеродных колец в конформации кресла, как это изображено на модели (рис. 3).

Мор считал, что две формы циклогексана должны слишком легко превращаться друг в друга, чтобы их можно было выделить, но предсказал существование двух форм декалина — *цис-* и *транс-*.

Первое подтверждение правильности представлений Мора было приведено Бёзекеном[2] (1921—1923), который двумя методами показал различие между *цис-* и *транс*-формами циклогександиола-1,2.

Один из этих методов основан на том, что *цис*-диол, в отличие от *транс*-диола, резко повышает электропроводность растворов борной кислоты, потому что образует с ней ионный комплекс:



[1] Эрнст Мор (1873—1926); родился в Дрездене (Германия); доктор философии Кильского университета (ученик Курциуса). Лит.: Ber., **59A**, 39 (1926).

[2] Якоб Бёзекен (1868—1948); родился в Роттердаме (Голландия); доктор философии Базельского университета.

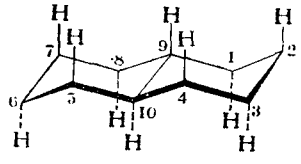
Второй метод заключается в образовании ацетонида: *цис*-циклогександиол-1,2 образует ацетонид, а его *транс*-изомер не образует. Однако *транс*-циклогептандиол-1,2 (т. пл. 63 °С), так же как его *цис*-изомер (т. пл. 46 °С), образует с борной кислотой и ацетонид и комплекс. При-

Рис. 3. Кристаллическая решетка алмаза.

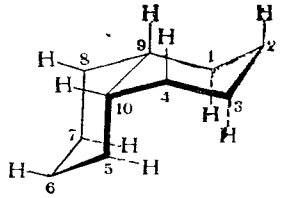
веденная ниже фотография модели ацетонида *транс*-диола (рис. 4) показывает, что такие циклические структуры могут существовать в виде свободных от напряжения складчатых колец.

Рис. 4. Модель ацетонида *транс*-циклогептандиола-1,2.

Следующим доказательством послужило выделение Хюккелем[1] (1925) *цис*- и *транс*-декалинов (единственная ошибка Мора заключалась в том, что он принимал для *цис*-декалина конформацию ванна-ванна):



транс-декалин



цис-декалин

Гидрирование нафталина в присутствии платинового катализатора в уксусной кислоте приводит главным образом к образованию *цис*-де-

[1] Вальтер Хюккель; родился в 1895 г. в Шарлоттенбурге (Германия); доктор философии Геттингенского университета (ученик Виндауса).

калина, а гидрирование в газовой фазе по методу Сабатье и Сандерана в основном к образованию *транс*-декалина. Изомеры удается разделить фракционной перегонкой и идентифицировать по величине плотности и показателя преломления. Н. Д. Зелинский (1932) нашел, что *цис*-декалин может быть изомеризован в *транс*-декалин, если смесь его с хлористым алюминием размешивать при комнатной температуре в течение 22 *ч*. О таком же порядке относительной термодинамической устойчивости свидетельствует бо́льшая теплота сгорания *цис*-изомера (табл. 3).

Таблица 3

Декалины

	Транс-	*Цис-*
Температура плавления, °С	—31,3	—43,3
Температура кипения, °С	185,4	194,6
Относительная плотность d_4^{20} . . .	0,871	0,898
Показатель преломления n_D^{20} . . .	1,4713	1,482
Теплота сгорания, *ккал/моль* . . .	1500,3	1502,4

транс-Декалин слабо дестабилизован двенадцатью H : H-взаимодействиями 1 : 3; *цис*-декалин дестабилизован восемью H : H-взаимодействиями 1 : 3, а также трансаннулярными взаимодействиями (1*a* : 5*a*; 1*a* : 7*a*; 3*a* : 5*a*), проявляющимися на расстоянии 2,0 Å

Аллингер[1] (1959) провел измерение констант равновесия для превращения *цис*-декалина в *транс*-декалин в жидкой фазе под давлением водорода при различных температурах и вычислил следующие термодинамические константы: энтальпия $(\Delta H) = -2{,}72$ *ккал/моль*, энтропия $(\Delta S) = -0{,}55$ *ккал*/°С. Найденное им значение ΔH хорошо согласуется с величиной —2,69 *ккал/моль*, которая была позднее вычислена из теплоты сгорания и считается более достоверной, чем прежняя величина —2,1 *ккал/моль* (по данным табл. 3). Тернер (1952) предсказал, что энергетическое различие между двумя 9-метилдекалинами будет составлять лишь 0,8 *ккал/моль*, и это предсказание подтвердилось экспериментально найденными величинами для *цис* → *транс*-превращения:

$\Delta H_{298} = 1{,}4 \pm 0{,}6$ *ккал/моль* (Даубен, Россини, 1960)
$\Delta H_{584} = -0{,}6 \pm 0{,}3$ *ккал/моль* (Аллингер, 1961)

Хюккель охарактеризовал также все восемь оптически активных декалолов (α- и β-, *цис*- и *транс*-) и все восемь декалиламинов. Особый интерес представляют декалоны (табл. 4).

Таблица 4

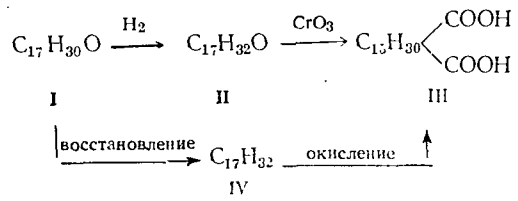
Декалоны

Изомеры	Т. пл., °С	n_D^{20}
цис-α-Декалон	2	1,4963
транс-α-Декалон	33	1,4837
цис-β-Декалон	—14	1,4918
транс-β-Декалон	6	1,4809

[1] Норман Л. Аллингер; родился в 1928 г. в Аламеде (штат Калифорния, США); доктор философии Калифорнийского университета в Лос-Анжелесе (ученик Крама).

цис-α-Декалон менее устойчив, чем *транс*-изомер, но может быть легко получен путем превращения равновесной смеси в бисульфитное производное и разложения последнего содой. *цис*-Изомер способен перегоняться в вакууме, но изомеризуется в *транс*-α-декалон под действием спиртового раствора KOH или при перегонке при 760 *мм рт. ст.*; получающаяся при перегонке равновесная смесь содержит около 95% *транс*-изомера. Поскольку *цис*- и *транс*-β-декалоны устойчивы к действию щелочи и нагреванию, совершенно очевидно, что изомеризация α-декалонов протекает через стадию образования енола.

15.11 Мускон и цибетон. — Заключение Байера, что соединения с многочленными кольцами не могут существовать вследствие неустойчивости, было окончательно опровергнуто работой Ружички (1926) по изучению активных начал душистых веществ мускуса и цибета. Высушенный мускус представляет собой темное порошкообразное вещество с сильным запахом, которое добывают из яйцеобразной паховой железы самцов мускусной кабарги — небольшого дикого оленя, живущего в горных районах Центральной Азии, особенно в Гималаях; вероятно мускус служит этим животным для привлечения самок. Из ежегодно убиваемых 60 000 самцов кабарги получается в среднем 2000 *кг* ценного мускуса, активным началом которого является мускон (Вальбаум, 1906), содержащийся в нем в количестве около 1%. Цибет вырабатывается аналогичными железами африканских циветт, или виверр (самцов и самок); душистым веществом цибета, оцениваемого приблизительно в одну треть стоимости мускуса, является цибетон, который содержится в нем наряду с дурно пахнущим скатолом. Действующее начало мускуса — мускон (жидкий) представляет собой оптически активный насыщенный кетон, а цибетон (т. пл. 31 °C) является оптически неактивным ненасыщенным кетоном. При гидрировании цибетон (I) поглощает 1 *моль* водорода с образованием насыщенного кетона II, который окисляется до дикарбоновой кислоты III с тем же числом атомов углерода; это показывает, что карбонильная группа расположена в цикле; восстановление кетогруппы цибетона в метиленовую группу (соединение IV) и последующее окисление также приводят к кислоте III:

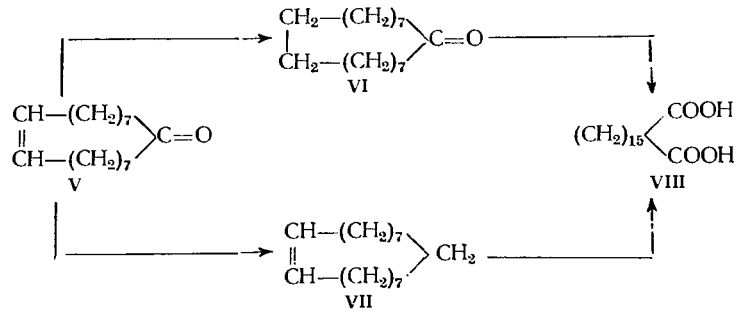


Отсюда следует, что кетонный карбонил и двойная связь находятся у природного соединения в одном и том же кольце. Сам цибетон при окислении дает кислоты

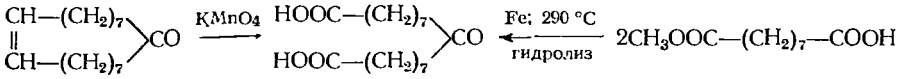
$HOOC—(CH_2)_3—COOH$ $HOOC—(CH_2)_6—COOH$ $HOOC—(CH_2)_7—COOH$

что свидетельствует о наличии в его цикле не менее семи метиленовых групп. Этому требованию отвечает формула (V), согласующаяся также с образованием из кетона VI и углеводорода VII одного общего

продукта окисления, для которого синтезом установлено строение VIII:



Окончательно строение цибетона было выяснено в результате контролируемого перманганатного окисления до двухосновной кетокислоты, структура которой была доказана синтезом:



Цибетон и мускон содержатся в выделениях, богатых жирами, и в связи с этим, может быть, имеет значение то обстоятельство, что цибетон (рис. 5) структурно сходен с одним из обычных компонентов жи-

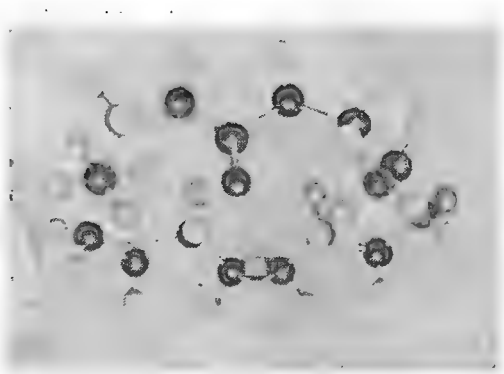


Рис. 5. Цибетон.

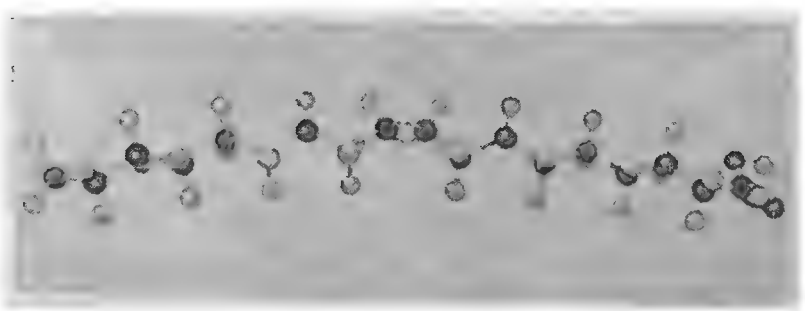
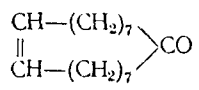
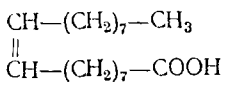


Рис. 6. Оленновая кислота.

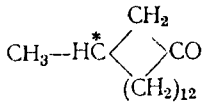
ров — олеиновой кислотой (рис. 6), а мускон имеет углеродный скелет другого компонента жиров — пальмитиновой кислоты:



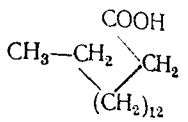
цибетон



олеиновая кислота

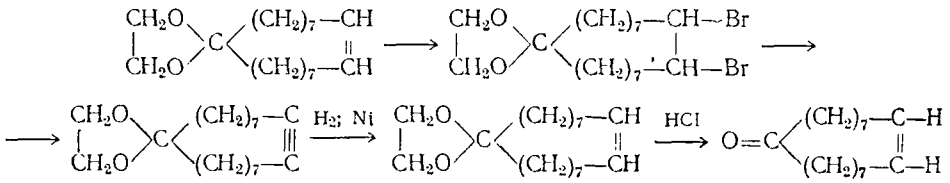


мускон



пальмитиновая кислота

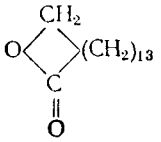
Штолл[1] (1948) установил, что цибетон аналогичен олеиновой кислоте и в стереохимическом отношении. Кетонный карбонил цибетона был защищен превращением в кетальную группу, затем к двойной связи был присоединен бром и образовавшийся дибромид дегидрогалоидирован (действием KOH в амиловом спирте) до производного ацетилена; после избирательного гидрирования в условиях, приводящих к образованию *цис*-этиленовых соединений, и гидролиза кетальной группы было получено вещество, идентичное природному цибетону:



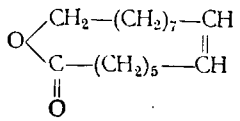
Штолл синтезировал также *транс*-изомер цибетона.

Соединения с большими кольцами не обладают какими-либо необычными химическими свойствами и, по-видимому, свободны от напряжения.

Исследования природных макроциклических соединений не только обогатили науку, но и указали путь получения синтетических веществ нового типа, представляющих значительную ценность для парфюмерной промышленности. Так, синтетический циклопентадеканон (экзальтон) очень близок по запаху к мускусу и улучшает букет смеси ингредиентов. В качестве душистых веществ с мускусным запахом применяются также два природных соединения растительного происхождения, являющиеся макроциклическими лактонами (Кершбаум, 1927). Это лактон 15-оксипентадекановой кислоты I (т. пл. 31 °С) — душистое вещество ангеликового масла и амбреттолид II — амбровый мускус:



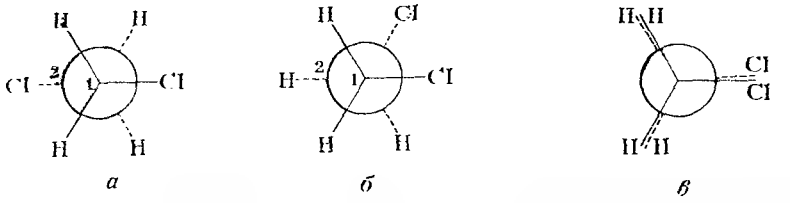
I



II

15.12 Конформации циклогексана. — Один из методов оценки относительной устойчивости различных конформаций какого-нибудь рассматриваемого соединения основан на учете взаимодействий не связанных между собой атомов и групп, находящихся в ступенчатом (*а*), скошенном (*б*) или заслоненном (*в*) положении по отношению друг к другу, как это показано для 1,2-дихлорэтана (взаимодействия перечислены в порядке возрастания энергии напряжения):

[1] Макс Штолл; родился в 1899 г. в Цюрихе (Швейцария); доктор философии и доктор наук Цюрихской высшей технической школы (ученик Ружички).



Изображенные ниже модели показывают, что у циклогексана в форме кресла (рис. 7) все атомы водорода находятся в скошенном положении, тогда как в форме ванны (рис. 8) водородные атомы по обеим сторонам ванны находятся в заслоненном положении. Вследствие этого

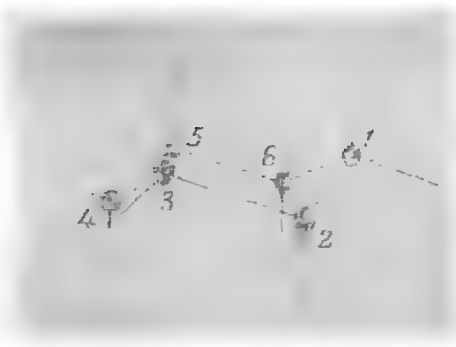


Рис. 7. Циклогексан в форме кресла.

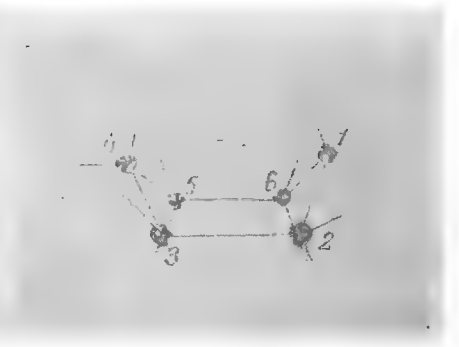
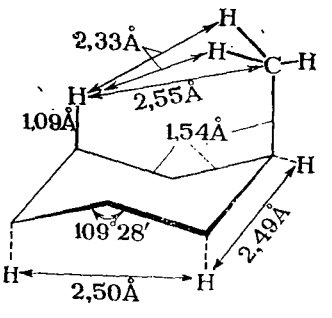


Рис. 8. Циклогексан в форме ванны.

отталкивание H : H во втором случае сильнее, и форма ванны должна быть менее устойчивой, чем форма кресла. Этот метод оценки конформаций является чисто качественным и малопригоден для рассмотрения высших циклоалканов или циклогексанов в видоизмененной конформации ванны, которая будет описана далее.

Более предпочтительным является метод оценки устойчивости по величинам расстояний между несвязанными атомами. При обычных формах кресла и ванны эти расстояния нетрудно вычислить методом векторного анализа; в других случаях они могут быть измерены на модели при помощи линейки. На приведенной ниже схеме указаны вычисленные межъядерные расстояния для циклогексана и метилциклогексана в форме кресла, ориентированной, как в стероидах:



Сила отталкивания экспоненциально возрастает с уменьшением расстояния. Мейсон и Кривой (1955) вывели уравнение, выражающее зависимость потенциальной энергии от межъядерного расстояния. В это

уравнение входит константа K, величина которой, по-видимому, лежит в пределах от 0,5 до 1,0.

В табл. 5 приведены данные, вычисленные с некоторыми уточнениями, при K, принятом равным 0,75.

Таблица 5

Энергия взаимодействий H : H

Расстояние Å	Энергия *ккал/моль*	Расстояние Å	Энергия *ккал/моль*
1,80	9,10	2,40	1,43
1,84*	8,25	2,49***	1,07
1,90	6,80	2,50****	1,04
2,00	5,00	2,60	0,89
2,10	3,60	2,70	0,57
2,20	2,70	2,80	0,32
2,27**	2,14	2,90	0,13
2,30	1,90	3,00	0,0

* Расстояние между H-атомами в положении 1 : 4 формы ванны («нос» и «корма» лодки).

** Расстояние между H-атомами в заслоненном положении.

*** Расстояние между H-атомами в скошенном положении.

**** Расстояние между H-атомами в положении 1 : 3 формы кресла.

У циклогексана в конформации кресла расстояния 1βH—2βH, 1αH—2αH и 1αH—2βH соответствуют 2,49 Å, а расстояние между диаксиальной парой 1βH—2αH настолько велико (3,0 Å), что взаимодействия уже не происходит. Всего имеется двенадцать скошенных взаимодействий на расстоянии 2,49 Å, каждое из которых эквивалентно 1,07 *ккал*, и шесть 1 : 3-взаимодействий на расстоянии 2,50 Å (по 1,04 *ккал*). Отсюда энергия напряжения составляет:

$$(12\times 1{,}07) + (6\times 1{,}04) = 19{,}1 \text{ ккал}.$$

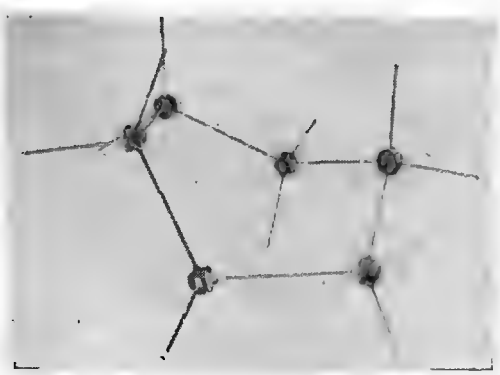


Рис. 9. Циклогексан в форме полуванны.

У циклогексана в форме правильной ванны имеется пять типов пар водородных атомов. Взаимодействие одной из этих пар, а именно, атомов водорода 1β и 4β, находящихся в вершинах ванны («нос» и «корма» лодки), происходит на небольшом расстоянии (1,84 Å) и приводит к высокой энергии напряжения (8,25 *ккал*). Как суммировано в табл. 6, в этом случае имеется, кроме того, четыре пары заслоненных и двенадцать пар скошенных атомов водорода, а общая энергия напряжения составляет 29,6 *ккал*.

Если модель формы ванны взять за углероды 1 и 4 и оттянуть эти атомы друг от друга (как бы уменьшая взаимодействие нос—корма), то получится новая ванна с взаимодействием нос—корма между парой 2α, 5α. Промежуточно при этом возникает конформация полуванны (рис. 9), в которой расстояния 1β—4β и 2α—5α одинаковы, благодаря

чему вместо одного взаимодействия нос—корма с энергией 8,25 *ккал* имеются два новых взаимодействия, составляющих в сумме 2,44 *ккал*. Цифры, приведенные в табл. 6, показывают, что в этой конформации квазизаслоненные взаимодействия тоже являются менее сильными. Квазискошенные взаимодействия, в отличие от первоначальных скошенных, неодинаковы, так как расстояние между соответствующими атомами варьирует от 2,2 до 2,6 Å (в табл. 6 указаны средние значения, причем величины энергии вычислены по данным табл. 5). Суммарным эффектом перехода от скошенных к квазискошенным взаимодействиям является некоторая стабилизация.

Два из *транс*-взаимодействий также приобретают заметную величину (расстояние 2,6 Å), тогда как другие остаются ничтожными (расстояние 3,0 Å). В целом полуванна устойчивее правильной ванны на 3,8 *ккал*; таким образом, разницу в энергии форм ванны и кресла следует принять равной (25,8—19,1) = 6,7 *ккал/моль*.

Таблица 6

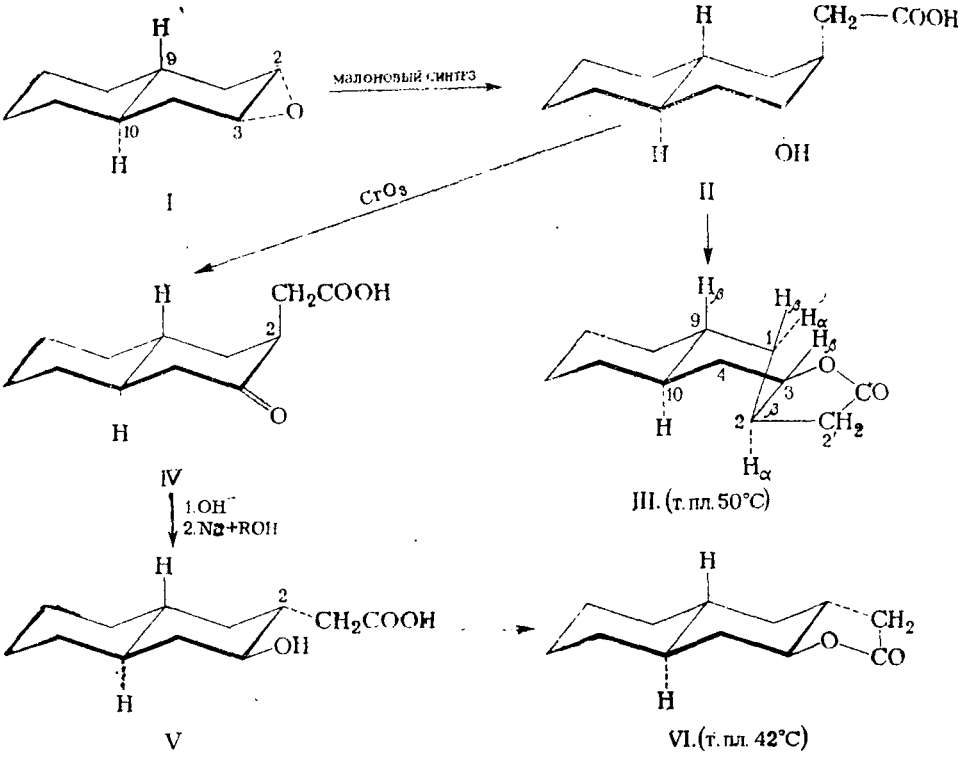
Циклогексан в форме ванны

Взаимодействие H : H		Правильная ванна		Полуванна	
тип*	положение атомов H	Å	*ккал*	Å	*ккал*
Нос—корма	1β,4β 1β,4β; 2α,5α	1,84	8,25	2.45	2×1,22
Заслоненное	2α,3α; 2β,3β; 5α,6α; 5β,6β	2,27	4×2,14	2,33	4×1,74
Скошенное	1α,2β; 1α,2α; 1β,2β; 3α,4α; 3β,4α; 3β,4β; 4α,5α; 4α,5β; 4β,5β; 6α,1α; 6β,1α; 6β,1β	2,49	12×1,07	2,44	12×1,26
Диаксиальное	1β,2α; 3α,4β; 4β,5α; 6α,1β	3,0	0	3,0	0
Транс-	2α,3β; 2β,3α; 5α,6β; 5β,6α	3,0	0	2,80	4×0,32
Всего			29,6		25,8

* В форме полуванны—те же названия, но с приставкой квази-.

Другие теоретические расчеты энергетического различия между формами кресла и ванны привели к значениям в пределах от 1,3 (Бартон, 1948) до 10,6 *ккал/моль* (Тернер, 1956). Экспериментальное определение этой величины было выполнено Джонсоном (1961), осуществившим синтез двух изомерных лактонов III и VI. Исходным веществом послужила окись *транс*-2-окталина I, из которой путем конденсации с натриймалоновым эфиром, последующего омыления и декарбоксилирования была получена оксикислота II. Лактонизация этой оксикислоты, сопровождающаяся переходом кольца Б в конформацию ванны (лактон III), протекала лишь в сравнительно жестких условиях: при обработке дициклогексилкарбодиимидом ($C_6H_{11}N{=}C{=}NC_6H_{11}$) или при длительном кипячении с *п*-толуолсульфокислотой в ксилоле. Оксикис-

лота II была окислена в кетокислоту IV, которая после эпимеризации щелочью при C_2 была восстановлена натрием и изопропиловым спиртом в диэкваториальную оксикислоту V; последняя легко образовывала лактон VI:



В результате термохимических измерений, проведенных с тщательно очищенными образцами лактонов III и VI, найдено, что энтропия формы кресло—ванна III на 5,3 *ккал/моль* выше, чем формы кресло—кресло VI. Модель лактона III показывает, что кольцо в этом соединении имеет форму несколько искаженной правильной ванны. Измерение взаимно не сокращающихся взаимодействий для двух лактонов (табл. 7) приводит к энергетическому различию в 4,7 *ккал/моль*, что не слишком отличается от экспериментально найденной величины 5,3 *ккал/моль*.

Аллингер (1960) изучал энергетические соотношения между *цис*- и *транс*-формой 1,3-ди-*трет*-бутилциклогексана (*цис*-форма: т. кип. 223,4 °C, $n_D^{25}=1{,}4531$; *транс*-форма: т. кип. 229,9 °C, $n_D=1{,}4563$):

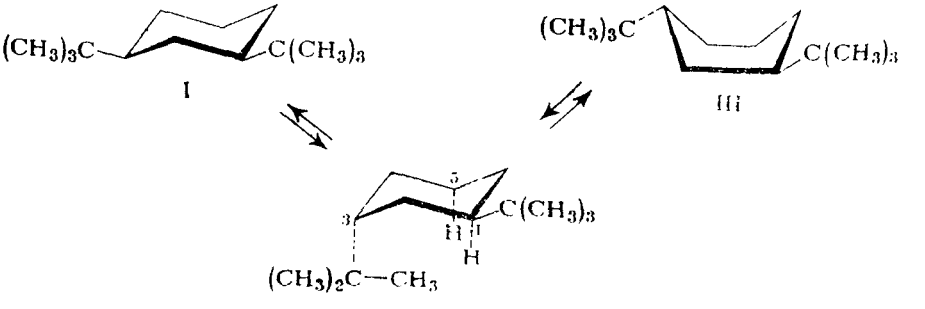


Таблица 7

Энергия взаимно не сокращающихся взаимодействий двух лактонов

Лактон VI (конформация кресло—кресло)		Лактон III (конформация кресло—ванна)	
взаимодействие H : H	Å	взаимодействие H : H	Å
9β,1β	2,34	9β,3β (нос—корма)	2,12
1β,2β	2,33	9β,1β	2,30
2β,2′β	2,34	1α,2α	2,36
1α,2′α	2,40	1β,2′β (1 : 3)	2,20
2β,3β	2,32	2α,2′α	2,28
3β,4α	2,66	3β,4β	2,32
4α,10α	2,31	4α,10α	2,33
В среднем	2,39	В среднем	2,27
7×1,47=10,3 *ккал*		7×2,14=15,0 *ккал*	

Образцы обоих углеводородов нагреванием с палладием на угле превращали в равновесные смеси, которые анализировали при помощи газовой хроматографии. Вычисление констант равновесия при различных температурах показало, что энтальпия (ΔH) превращения *цис* → → *транс* составляет +5,9 *ккал/моль*. *цис*-Изомер I устойчив потому, что в нем две большие алкильные группы являются экваториальными. Если бы *транс*-форма имела конформацию кресла II, то энергетическое различие было бы значительно большим, чем найдено, так как расстояние между одним из атомов водорода аксиальной 3-*трет*-бутильной группы и 1α- и 5α-водородными атомами составляло бы только около 1,3 Å. Однако при переходе в конформацию ванны III алкильные группы занимают положения, подобные экваториальным, и происходит значительное понижение энергии. Впрочем, наиболее устойчивой формой является не правильная ванна, а полуванна, изображенная на стр. 48. Вычисленное выше энергетическое различие между формами кресла и полуванны (6,7 *ккал*) близко к величине 5,9 *ккал*, найденной для ди-*трет*-бутильных производных. Термином «полуванна» мы обозначаем форму, промежуточную между двумя правильными ваннами; ее называют также «растянутой» формой (Аллингер) и «скрученной» или «твист» формой (Джонсон, 1961).

При изучении взаимных превращений изомерных 2-алкил-4-*трет*-бутилциклогексанонов (Аллингер, 1961) найдены следующие величины энергии для *цис* → *транс*-изомеризации:

	ΔH, *ккал/моль*
Метил	1,6
Этил	1,1
Изопропил	0,4
трет-Бутил	2,4

Энергетическое различие между изомерами с изопропильной группой удивительно мало, а положение в этом ряду *трет*-бутильных соединений, вообще, ставит втупик. Если бы *транс*-форма 2,4-ди-*трет*-бутилциклогексанона существовала преимущественно в форме полуванны, то можно было бы ожидать, что низшие *транс*-гомологи тоже будут вести

себя аналогичным образом. Данные вращательной дисперсии показывают, что *цис*-2-*трет*-бутил-5-метилциклогексанон существует в значительной мере в форме полуванны (Джерасси, 1961).

15.13 Правило Ауверса — Скита. — Ауверс (1925) и Скита (1925) обнаружили зависимость между физическими свойствами веществ, которую они сформулировали в виде правила, позволяющего предсказывать направление гидрирования в кислой и основной среде. Выраженное в терминах конформационной устойчивости (а не *цис-транс*-взаимоотношений) и безотносительно к способу образования, правило Ауверса—Скита гласит, что из пары циклических *цис-транс*-изомеров тот, который имеет меньший показатель преломления и меньшую плотность (а часто и более низкую температуру кипения), обладает бо́льшей конформационной устойчивостью (Келли, 1957). Приведенные в табл. 8 данные о диметилциклогексанах показывают, что во всех случаях более устойчивый диэкваториальный изомер имеет более низкие константы.

Циклогексанол существует главным образом в более устойчивой конформации с экваториально ориентированной гидроксильной группой. Для изучения реакций аксиальных гидроксильных групп Уинстейн,

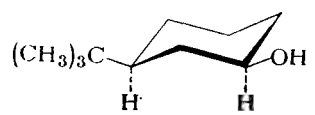
Таблица 8

Свойства диметилциклогексанов

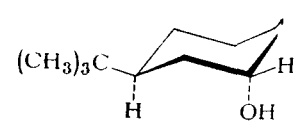
Диметилциклогексаны	Т. кип. °С	Показатель преломления n_D^{25}	Относительная плотность d_4^{25}	Конформация
1,2-*цис*	129,7	1,4336	0,7922	*еа*
1,2-*транс* . .	123,4	1,4247	0,7720	*ее**
1,3-*цис*	120,1	1,4206	0,7620	*ее**
1,3-*транс* . .	124,5	1,4284	0,7806	*еа*
1,4-*цис*	124,3	1,4273	0,7787	*еа*
1,4-*транс* . .	119,4	1,4185	0,7584	*ее**

* Более устойчивый из пары изомеров отмечен звездочкой.

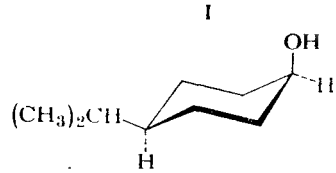
Элиль и другие исследователи воспользовались тем, что если в циклогексановое кольцо ввести объемистую алкильную группу, то эта группа принимает экваториальное положение. Благодаря этому можно выделить конформационно индивидуальные *цис*- и *транс*-изомеры, например такие, как изображенные ниже изомеры 3-*трет*-бутилциклогексанола (I и II) и 4-изопропилциклогексанола (III и IV):



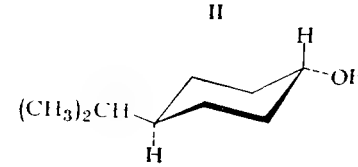
I



II



III



IV

Показатель преломления диэкваториального *цис*-3-*трет*-бутилциклогексанола I ниже, чем у менее стабильного экваториально-аксиального *транс*-изомера II:

	цис-	*транс*-
Т. пл., °С	41	49
n_D^{25}	1,4660	1,4684

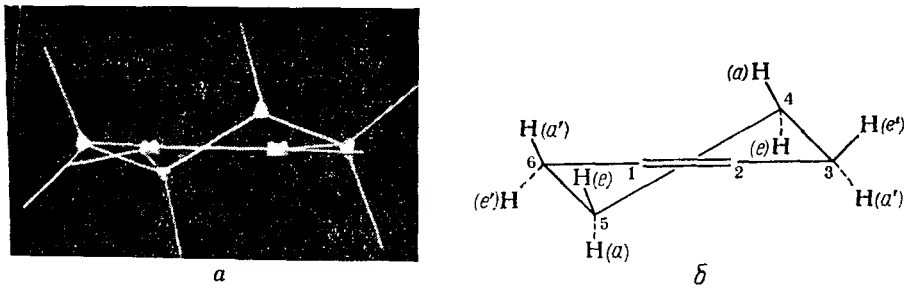
Для диэкваториального *транс*-4-изопропилциклогексанола III и показатель преломления и плотность меньше, чем для *цис*-изомера IV, причем соотношение температур кипения в данном случае не является надежным критерием:

	цис-	*транс*-
Т. кип., °С при 2,2 *мм рт. ст.* . .	74,5	81
n_D^{20}	1,4671	1,4658
d_4^{20}	0,9212	0,9158

Скорости гидролиза сложных эфиров, сольволиза тозилатов и окисления *цис*- и *транс*-4-изопропилциклогексанолов, а также обоих изомерных 3-*трет*-бутилциклогексанолов находятся в ожидаемом соотношении (Уинстейн, 1955). По относительной тенденции удерживаться в экваториальном положении различные группы могут быть расположены в следующий ряд:

трет-бутил > изопропил > *н*-бутил > *н*-пропил > этил > метил > тозилокси > > ацетокси > окси

15.14 Конформации циклогексена. — Если в шестичленном кольце имеется двойная связь (или окисный цикл), то кольцо принимает конформацию, изображенную на рис. 10 в виде модели (*а*) и



а *б*

Рис. 10. Циклогексен.

перспективной формулы (*б*). Четыре углеродных атома, образующие олефиновую систему C_6—C_1—C_2—C_3, лежат в одной плоскости, тогда как C_4 расположен над этой плоскостью, а C_5 под ней. Связи, направленные к атомам водорода от C_4 и C_5, являются нормальными аксиальными и экваториальными (*а* и *е*), но связи атомов C_3 и C_6 отличаются от обычных и обозначаются как квазиаксиальные (*а'*) и квазиэкваториальные (*е'*). Расстояние между атомами водорода в парах 3α, 4α; 3β, 4β; 5α, 6α и 5β, 6β составляет всего 2,4 Å; поэтому циклогексен в кон-

формации полукресла менее устойчив, чем циклогексан в конформации кресла. Для циклогексена возможна также конформация полуванны, в которой C_4 и C_5 расположены над плоскостью системы $C_6—C_1—C_2—C_3$, но эта форма менее стабильна, чем предыдущая.

15.15 Конформации циклопентана. — Кильпатрик, Питцер[1] и Спитцер (1947) высказали предположение, что циклопентан существует в складчатой конформации, как показано на модели (рис. 11); ее называют C_s-формой или формой конверта.

Плоская молекула была бы дестабилизована десятью заслоненными взаимодействиями (на расстоянии 2,27Å) с общей энергией напряжения 21,4 *ккал/моль*. В складчатой же конформации четыре таких взаимодействия ($C_1—C_2$ и $C_1—C_5$) заменены квазизаслоненными взаимодействиями на расстоянии 2,31Å, благодаря чему вычисленная энергия напряжения уменьшается до 20,2 *ккал/моль*. Следует отметить, что в расчете на одну метиленовую группу напряжение у циклопентана составляет 4,0 *ккал*, а теплота сгорания равна 158,7 *ккал*, тогда как у циклогексана они равны соответственно 3,2 и 157,4 *ккал*. Переход плоской структуры в складчатую сопровождается уменьшением углов между связями, и поэтому в пятичленном кольце валентные углы немного меньше 108°; угловое напряжение почти отсутствует.

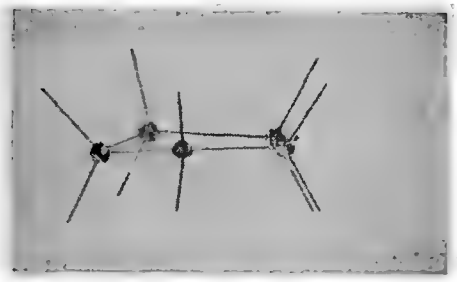


Рис. 11. Циклопентан.

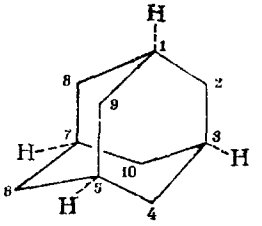
Питцер и его сотрудники предположили, что атомом, выступающим из плоскости кольца, поочередно является каждый из пяти углеродных атомов циклопентана, т. е. имеющаяся у кольца складка как бы перекатывается по кругу (псевдовращение). Данные рентгеноструктурного анализа производных циклопентана согласуются с такой конформацией в кристаллическом состоянии (Брутшер мл., 1959). В этой конформации связи углеродных атомов C_1, C_2 и C_5 являются аксиальными и экваториальными, тогда как связи атомов C_3 и C_4, называемые бисекциональными, образуют с плоскостью кольца угол, равный половине тетраэдрического. Другая возможная для циклопентана конформация (Хассель, 1949) аналогична конформации полукресла циклогексена: три смежных углеродных атома находятся в одной плоскости, в то время как из двух остающихся один располагается на 0,4 Å выше, а другой на 0,4 Å ниже этой плоскости. В этой форме один атом углерода имеет бисекциональные связи, два других углеродных атома — аксиальные и экваториальные связи, а два остающихся С-атома — квазиаксиальные и квазиэкваториальные связи.

Согласно Питцеру (1959), эти формы лишь очень мало различаются по энергетической устойчивости. Ни одна из них в отдельности не передает истинного пространственного строения циклопентана, но при наличии какого-либо заместителя одна из форм может оказаться устойчивее. Однако в противоположность заместителям в циклогексане,

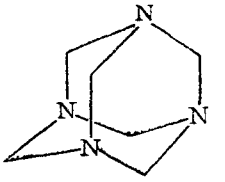
[1] Кеннет С. Питцер; родился в 1914 г. в Помоне (Калифорния, США); доктор философии университета в Беркли (Калифорния).

экваториальная и аксиальная метильные группы в циклопентановом кольце мало различаются по своей энергии (разница составляет около 0,5 *ккал/моль*).

15.15а Адамантан. — Адамантан I является углеводородом, имеющим жесткую, но свободную от напряжения структуру из четырех конденсированных циклогексановых колец в конформации кресла. Среди многих его гетероциклических аналогов наиболее известным является гексаметилентетрамин II (том I, стр. 510), который представляет собой 1, 3, 5, 7-тетраазаадамантан:



I



II

Адамантан имеет приятный камфарный запах и обладает удивительно большой летучестью. Он резко плавится при 270 °С в запаянном капилляре, но возгоняется при нагревании в открытой трубке или при попытке определения молекулярного веса по Расту. Стюартовские (рис. 12*а*) и петерсеновские (рис. 12*б*) модели адамантана показывают высокую степень симметрии.

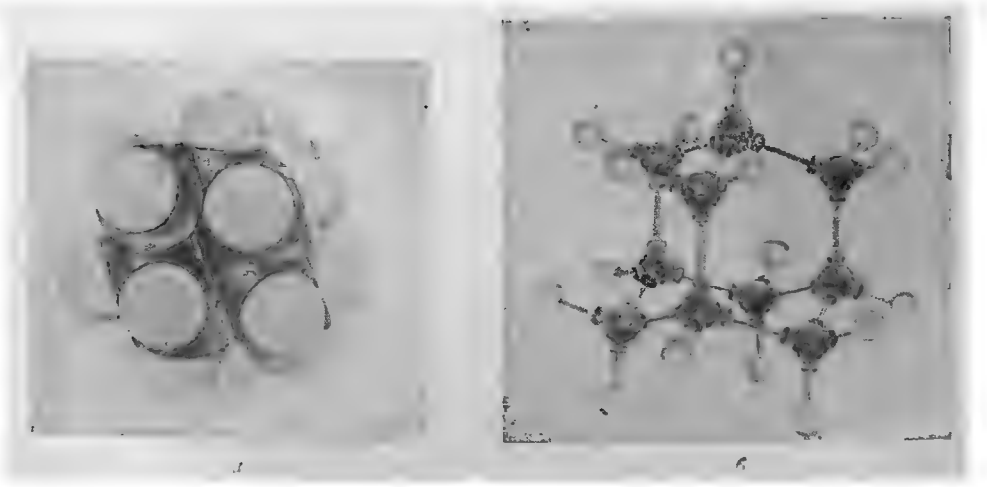
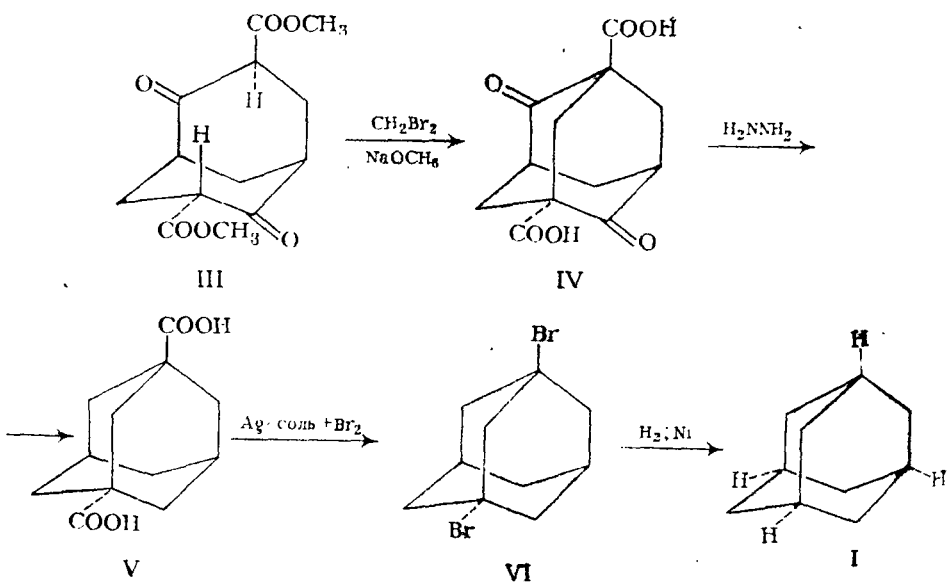


Рис. 12. Адамантан:
а—модель Стюарта; *б*—модель Петерсена

Вследствие сферической формы поверхность молекулы чрезвычайно мала; силы, действующие в кристаллической решетке, соответственно слабы, и поэтому молекулы легко переходят в газовую фазу. Жесткость кольцевой системы препятствует превращению кристаллов в жидкость, чем объясняется высокая температура плавления. Следует отметить, что гексаметилентетрамин, не плавясь, возгоняется при 263 °С.

Адамантан был открыт Ланда[1] и Махачеком (Прага, 1933) при следующих обстоятельствах. Было замечено, что лигроин из различных районов Чехословакии обладает характерным запахом. Затем было установлено, что пахучий компонент более летуч с паром, чем сопутствующие высококипящие вещества, и может быть выделен из водного дистиллята путем кристаллизации. В результате кристаллографического исследования полученного вещества было выяснено, что оно обладает замечательной и необычной симметрией; на основании имеющихся данных Лукеш предложил для него структуру, которая впоследствии была подтверждена элементарным анализом, определением молекулярного веса (криоскопически) и рентгеноструктурным анализом. Углеводород был назван адамантаном, так как его структура соответствует одной ячейке (см. рис. 3 на стр. 42) кристаллической решетки алмаза (греч. адамас — непобедимый).

Доказательством строения адамантана послужил синтез этого углеводорода (Прелог, 1941). Диметиловый эфир бицикло-[3,3,1]-нонандион-2,6-дикарбоновой-3,7 кислоты III был алкилирован бромистым метиленом для введения метиленового мостика, после чего обе кетогруппы были удалены восстановлением по Кижнеру; декарбоксилирование в присутствии порошкообразной меди при 400 °С протекало с низким выходом (2%), однако его удалось удовлетворительно провести с применением реакции Хунсдикера (см. том I; стр. 399) и гидрирования 1,3-дибромадамантана VI:

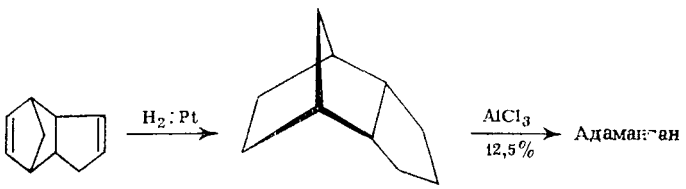


Все модификации этого синтеза многостадийны. Теперь существует более простой способ получения адамантана (Шлейер[2], 1957), заключающийся в гидрировании дициклопентадиена VII и изомеризации об-

[1] Станислав Ланда; родился в 1898 г. во Врутках (Чехословакия); доктор философии Пражского политехнического института.

[2] Пауль фон Р. Шлейер; родился в 1930 г. в Кливленде (Огайо, США); доктор философии Гарвардского университета (ученик Бартлетта).

разующегося *эндо*-триметиленнорборнана VIII кипячением с 10% хлористого алюминия (Шлейер, 1957):



VII VIII

Главным продуктом реакции является *экзо*-изомер соединения VIII.

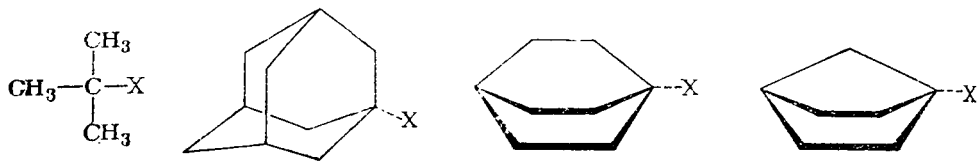
Образование адамантана в результате такой изомеризации обусловлено тем, что этот углеводород совершенно свободен от углового и конформационного напряжения. При применении бромистого алюминия в качестве катализатора, *втор*-бутилбромида в качестве промотора и бромистого водорода как сокатализатора выход адамантана повышается до 19% (Шлейер, 1960). Если в качестве катализатора применять $HBr—BF_3$, выходы достигают 30%. Представляет также интерес разработанный Ланда и Гала (1957—1959) значительно улучшенный метод выделения адамантана из нефти в виде прекрасно кристаллизующегося соединения включения с мочевиной.

Ланда установил (1954—1959), что из адамантана при бромировании с высоким выходом образуется монобромпроизводное (т. пл. 118 °С), которое легко превращается в соответствующий спирт (т. пл. 282 °С) и другие производные. В дальнейшем Штеттер (1959) получил этот спирт с 95%-ным выходом путем перемешивания кипящей смеси бромадамантана, тетрагидрофурана, углекислого калия и азотнокислого серебра. В свете исследований в области мостиковых соединений, начатых Бартлеттом (1939) и продолженных Дерингом (1951), высокая реакционная способность бромадамантана должна свидетельствовать о том, что он не является 1-бромидом с атомом галоида в основании одного из четырех мостиков. Подобные производные, изученные Бартлеттом и Дерингом, чрезвычайно инертны по отношению к нуклеофильным реагентам, так как жесткая решетчатая структура исключает атаку сзади по механизму S_N2 с вальденовским обращением, а трудность образования плоского карбониевого иона препятствует реакции по механизму S_N1. Однако Штеттер установил, что продукт бромирования действительно является 1-бромадамантаном. Это было несомненно доказано при помощи ядерного магнитного резонанса; кроме того, соответствующий спирт устойчив к окислению хромовой кислотой. Наконец, при дальнейшем бромировании монобромпроизводного в присутствии трехбромистого бора был получен продукт, идентичный синтетическому 1,3-дибромадамантану.

Бромирование адамантана сильно катализируется льюисовскими кислотами, но не инициируется светом или перекисями. Следовательно, реакция протекает как электрофильное замещение, а не по радикальному механизму (Штеттер, 1960). При этом атакуются только третичные положения, благодаря чему с высоким выходом могут быть получены 1,3,5-трибром- и 1,3,5,7-тетрабромадамантаны.

Неожиданное открытие, что мостиковое третичное галоидпроизводное адамантана по реакционной способности отличается от изу-

ченных ранее галоидпроизводных сходных типов, побудило Шлейера (1961) исследовать кинетику реакций замещения в этом ряду соединений для сравнения с данными, полученными Дерингом для других рядов. Относительные скорости сольволиза (при 25 °С) некоторых производных с заместителями при третичном атоме приведены ниже под формулами *трет*-бутильных IX, 1-адамантильных X, 1-бицикло-[2,2,2]-октильных XI и 1-норборнильных XII производных:



IX 1,0 X 10^{-3} XI 10^{-6} XII 10^{-14}

Реакции 1-адамантильных соединений протекают только в 1000 раз медленнее, чем реакции их *трет*-бутильных аналогов, но во много раз быстрее, чем реакции мостиковых производных XI и XII. Различие в поведении соединений IX и X объясняется тем, что в переходном состоянии X является не планарным, как IX, но достаточно выплощенным, что вызывает угловое напряжение. Пониженная реакционная способность соединений XI и XII может быть приписана конформационному напряжению их мостиковых ваннообразных структур, причем это напряжение возрастает при переходе от XI к XII.

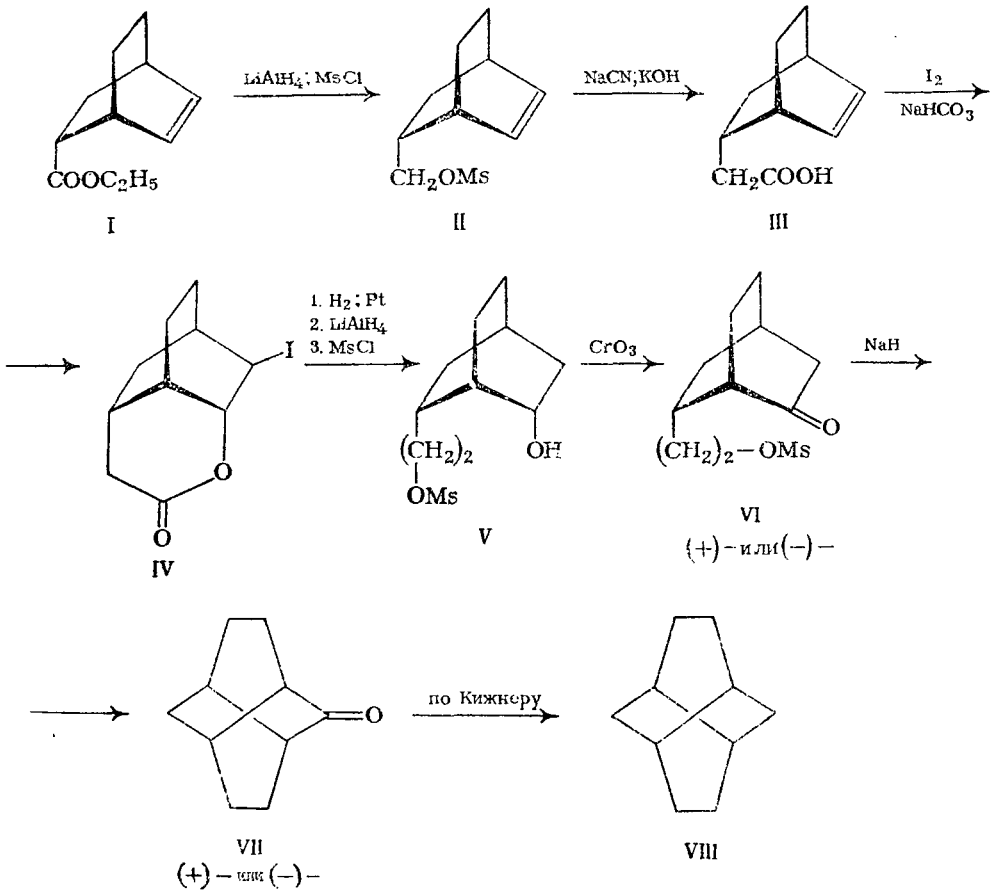
Смит (1961) нитрованием адамантана в уксусной кислоте при 140 °С в атмосфере азота под давлением получил с умеренным выходом 1-нитроадамантан (т. пл. 159 °С). Хлорирование адамантана протекает менее избирательно, чем бромирование или нитрование, и приводит к смеси продуктов. При окислении воздухом образуются небольшие количества адамантанола-1 и адамантанона-2 (т. пл. 286 °С). Действием на адамантан в хлористом метилене раствором надуксусной кислоты в этилацетате при облучении Шлейер (1961) осуществил радикальное гидроксилирование этого углеводорода. Обработку реакционной массы после этой реакции удобно проводить путем окисления по методу Джонса ($H_2CrO_4+H_2SO_4$ в ацетоне) с последующим хроматографическим разделением образующейся смеси адамантана, адамантанона-2 (1 часть) и адамантанола-1 (3 части).

Одним из многих гетероциклических аналогов адамантана является 1,3,5,7-тетрахлор-1,3,5,7-тетрасилаадамантан, образующийся с выходом 0,1% при реакции $SiCl_4$ с $(CH_3)_3SiCl$ при высокой температуре (500 °С) под большим давлением (Смит, 1961). Наиболее замечательным свойством этого вещества является устойчивость его связей Si—Cl к гидролизу, которая объясняется тем, что жесткая структура препятствует атаке сзади.

15.15б Твистан. — Трицикло-[4,4,0,$0^{3,8}$]-декан получил тривиальное название «твистан» потому, что он целиком построен из циклогексановых колец в форме полуванны, т. е. скрученной (англ. «твист») конформации. В противоположность адамантану, его молекула не свободна от углового напряжения.

Уитлок мл. (1962) осуществил синтез этого интересного углеводорода, исходя из аддукта I циклогексадиена-1,3 с этилакрилатом. Восстановлением этого аддукта до первичного спирта и реакцией с хло-

ристым мезилом в пиридине был получен мезилат II, который взаимодействием с цианистым натрием в диметилформамиде был превращен в нитрил, а затем гидролизован едким кали в этиленгликоле до ненасыщенной кислоты III. Эта кислота по методу Рондестеведа мл. (1955) была превращена в иодлактон IV, который был подвергнут гидрогенолизу в этилацетате в присутствии триэтиламина (1 *экв*), и образовавшийся дегалоидированный лактон через соответствующий диол превращен в мономезилат диола V. Окисление V до кетона VI и циклизация избытком гидрида натрия в диметилформамиде привели к кетону VII, восстановлением которого по Кижнеру был получен твистан VIII:



Этот углеводород (т. пл. 164 °С) проявляет высокую летучесть и характеризуется простым спектром ядерного магнитного резонанса (пики при 8,37; 8,45 и 8,65 в ожидаемом соотношении 1 : 2 : 1).

ЦИКЛИЧЕСКИЕ АНГИДРИДЫ И ЛАКТОНЫ

15.16 **ω,ω-Дикарбоновые кислоты.** — Нормальные дикарбоновые кислоты (табл. 9) представляют собой кристаллические вещества, гораздо более высокоплавкие, чем монокарбоновые кислоты сравнимого молекулярного веса. Температуры плавления дикарбоновых кислот несколько понижаются с увеличением парафиновой части молекулы, причем как температура плавления, так и растворимость изменяются зигзагообразно.

Таблица 9

ω,ω-Дикарбоновые кислоты

Название	Формула	Т. пл. °С	Растворимость в воде г/100 г	Константы кислотности $pK_{к_1}$	$pK_{к_2}$
Щавелевая	HOOC—COOH	189	10,2 (20 °C)	1,46	4,40
Малоновая	HOOC—CH_2—COOH	135	138 (16 °C)	2,80	5,85
Янтарная	HOOC—CH_2—CH_2—COOH	185	6,8 (20 °C)	4,17	5,64
Глутаровая	HOOC—$(CH_2)_3$—COOH	97,5	63,9 (20 °C)	4,33	5,57
Адипиновая	HOOC—$(CH_2)_4$—COOH	151	1,4 (15 °C)	4,43	5,52
Пимелиновая	HOOC—$(CH_2)_5$—COOH	105	2,5 (14 °C)	4,47	5,52
Пробковая	HOOC—$(CH_2)_6$—COOH	142	0,14 (16 °C)	4,52	5,52
Азелаиновая	HOOC—$(CH_2)_7$—COOH	106	0,2 (15 °C)	4,54	5,52
Себациновая	HOOC—$(CH_2)_8$—COOH	134	0,1 (17 °C)	4,55	5,52
Ундекандиовая	HOOC—$(CH_2)_9$—COOH	111	—	—	—
Додекандиовая	HOOC—$(CH_2)_{10}$—COOH	128	—	—	—
Брассиловая	HOOC—$(CH_2)_{11}$—COOH	113	—	—	—
Тапсиевая	HOOC—$(CH_2)_{14}$—COOH	125	—	—	—

15.17 Щавелевая кислота. — Щавелевая кислота в виде кислого оксалата калия содержится в клеточном соке многих растений, таких как *Oxalis* и *Rumex*. Раньше ее получали сплавлением древесных опилок со щелочью при 240 °C (при этом щавелевая кислота образуется из группировок —CHOH—CHOH— целлюлозы). Теперь оксалат натрия получают в промышленности нагреванием формиата натрия с едким натром:

$$2HCOONa \xrightarrow[360\ °C]{NaOH} (COONa)_2 + H_2$$

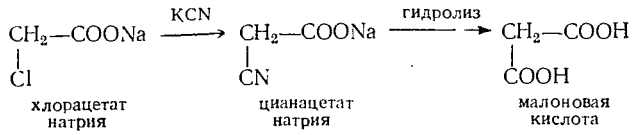
Щавелевая кислота кристаллизуется в виде дигидрата (т. пл. 101 °C), который обезвоживается при азеотропной отгонке воды с четыреххлористым углеродом. В отличие от других членов ряда дикарбоновых кислот щавелевая кислота количественно окисляется перманганатом, в связи с чем применяется в объемном анализе в качестве стандартного вещества. При нагревании щавелевая кислота распадается частично на окись углерода, двуокись углерода и воду, а частично — на муравьиную кислоту и двуокись углерода. Под действием серной кислоты распад происходит при более низкой температуре; по-видимому, щавелевая кислота при этом сначала декарбоксилируется до муравьиной кислоты, которая затем дегидратируется с образованием окиси углерода.

15.18 Малоновая кислота. — Название этой кислоты связано с тем, что впервые (1858) она была получена окислением яблочной кислоты (лат. малум — яблоко):

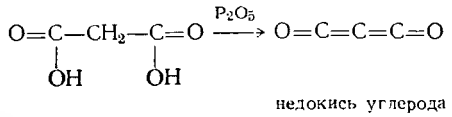
$$\underset{\text{яблочная кислота}}{HOOC—CH_2—CH(OH)—COOH} \xrightarrow{[O]} \underset{\substack{\text{щавелевоуксусная кислота}\\ \text{(две формы, т. пл. 152° и 184 °C)}}}{HOOC—CH_2—CO—COOH} \xrightarrow{[O]}$$

$$\longrightarrow \underset{\text{малоновая кислота}}{HOOC—CH_2—COOH} + CO_2$$

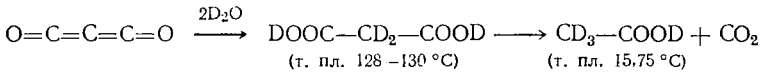
Обычно малоновую кислоту синтезируют из хлоруксусной, для чего натриевую или калиевую соль последней обрабатывают цианистым калием и образовавшийся нитрил гидролизуют в двухосновную кислоту:



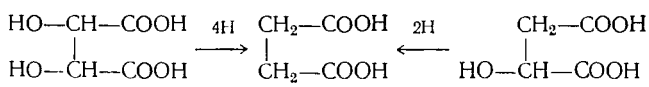
Малоновая кислота при 130 °С и выше разлагается до уксусной кислоты и двуокиси углерода. При нагревании же с фосфорным ангидридом она дегидратируется в недокись углерода (Дильс, 1908):



Недокись углерода (т. пл. —108 °С; т. кип. 7 °С) обладает высокой реакционной способностью и легко присоединяет воду с образованием исходной кислоты или спирт — с образованием малонового эфира. В результате присоединения к ней окиси дейтерия получается тетрадейтеромалоновая кислота, при нагревании которой образуется полностью дейтерированная уксусная кислота (Вильсон, 1935):

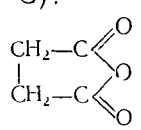


15.19 **Янтарная кислота** широко распространена в природе. Первое упоминание о ней относится к 1550 г., когда Агрикола получил ее при перегонке окаменевшей смолы — янтаря (лат. сукцинум — янтарь), в котором она содержится в связанном виде. Янтарная кислота может быть получена восстановительной бактериальной ферментацией винной или яблочной кислоты:



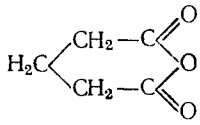
Промышленное значение имеет метод ее получения гидрированием малеиновой кислоты.

О наиболее характерном свойстве самóй янтарной кислоты и замещенных янтарных кислот уже многократно упоминалось ранее. Это легко протекающая дегидратация с образованием пятичленного циклического ангидрида (т. пл. 120 °С):



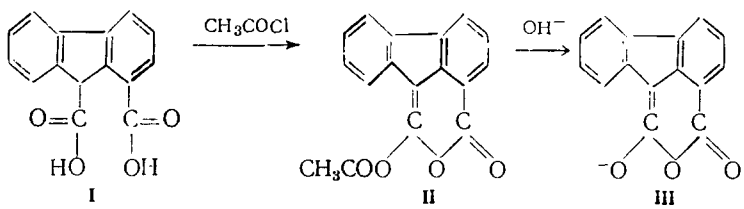
15.20 **Глутаровая кислота,** получившая свое название вследствие связи с **глут**аминовой $HOOC—CH(NH_2)—CH_2—COOH$ кислотой и винной кислотой (англ. тарт**арик**), менее доступна, чем ее низшие гомологи. Она может быть получена окислением циклопентанона азотной кислотой или синтезирована из триметиленгликоля. Подобно янтарной, глутаровая кислота легко образует циклический ан-

гидрид (т. пл. 57 °С); в этом случае гетероциклическое кольцо является шестичленным:

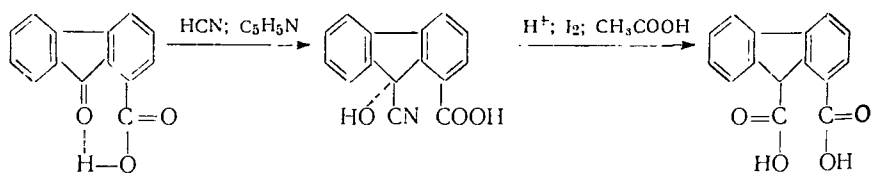


Параллельные опыты, в которых янтарная и глутаровая кислоты в течение определенного времени при 25 °С обрабатывались 1,1 *моль* уксусного ангидрида в тетрагидрофуране, после чего циклические ангидриды для выделения превращались в *п*-толуидидокислоты, показали, что глутаровый ангидрид образуется быстрее янтарного (Вигас и Физер, неопубликованные данные).

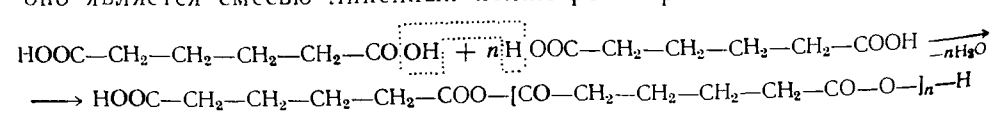
Флуоренди карбоновая-1,9 кислота I под действием хлористого ацетила не образует ангидрида, так как он был бы неплоским и напряженным, а превращается в ацилаль кетена II, молекула которого планарна (Куп, 1961); спиртовый раствор соединения II окрашен в желтый цвет; при прибавлении основания появляется интенсивное оранжевое окрашивание, приписываемое неустойчивому аниону III:



Флуоренонкарбоновая-1 кислота легко присоединяет HCN, в то время как сам флуоренон в эту реакцию не вступает. Считают, что легкость реакции в случае кетокислоты объясняется повышенной поляризацией карбонильной группы в результате образования водородной связи:



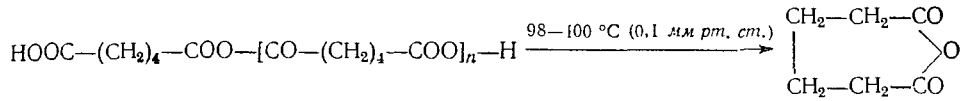
15.21 **Адипиновая кислота,** впервые выделенная при окислении различных жиров (лат. адипис — жировой) в настоящее время получается в большом количестве (для производства найлона) окислением циклогексанола. При кипячении с уксусным ангидридом адипиновая кислота превращается в микрокристаллический полимерный ангидрид, который после перекристаллизации плавится в интервале 70—85 °С. Свойства и реакции этого вещества показывают, что оно является смесью линейных полимеров с различной длиной цепи:



Таким образом, в противоположность янтарной и глутаровой, адипиновая кислота вместо внутримолекулярной циклизации с образованием семичленного кольца претерпевает межмолекулярную реакцию

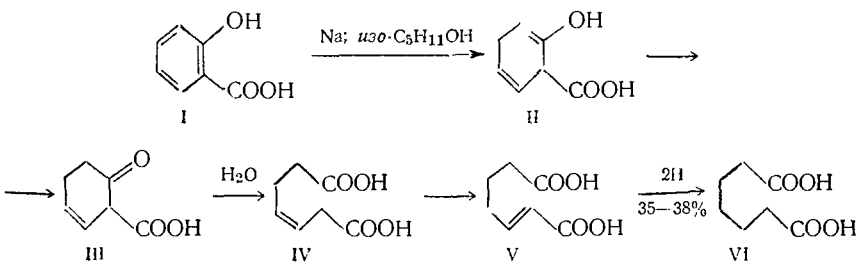
конденсации. Это объясняется тем, что для карбоксильной группы, удаленной от второго карбоксила на четыре метиленовых звена, значительно более вероятно соединение с функциональной группой другой молекулы, чем соударение и взаимодействие с карбоксильной группой, присоединенной к той же цепи. Действительно, цепь может принимать различные конформации, лишь немногие из которых приводят к сближению функциональных групп; чем цепь длиннее, тем менее вероятна внутримолекулярная циклизация и тем больше склонность вещества к образованию полимеров. Пимелиновая и пробковая кислоты при действии дегидратирующих средств аналогичным образом дают линейные полимеры.

Мономерную форму адипинового ангидрида не удается получить ни одним из известных методов прямой дегидратации, однако Хилл[1] (1930) нашел, что при нагревании полимерной формы адипинового ангидрида в высоком вакууме медленно накапливается дистиллят, представляющий собой чистый циклический ангидрид (т. пл. 20 °С):



По-видимому, полимеризация является обратимой, и летучий мономер отгоняется из равновесной смеси, что в конечном итоге приводит к деполимеризации всего количества нелетучего полимера. Мономерный адипиновый ангидрид устойчив, но реакционноспособен и снова полимеризуется при каталитическом действии следов воды. Принцип превращения полимерных веществ в циклические мономеры путем нагревания в высоком вакууме при температуре, близкой к температуре разложения (если требуется — в присутствии катализатора), был широко использован Карозерсом[2] и Хиллом (1930—1933) для получения макроциклических соединений различных типов.

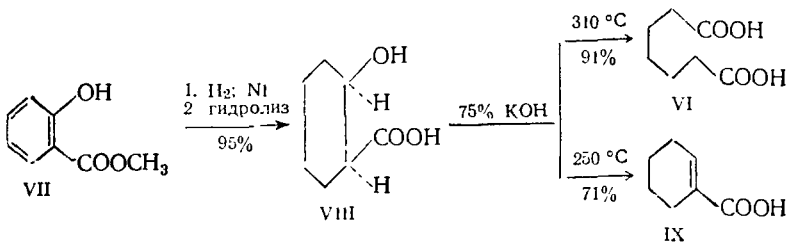
15.22 Высшие кислоты. — Пимелиновая кислота, образующаяся также при окислении жиров (греч. пимеле — жир), может быть получена из салициловой кислоты I при помощи новой реакции, протекающей с разрывом ароматического кольца. В результате 1,4-присоединения к бензольному кольцу образуется енолокислота II, кето-форма которой III подвергается расщеплению до β,γ-ненасыщенной дикислоты IV; после миграции двойной связи в сопряженное положение (см. 14.28) образуется α,β-ненасыщенная кислота V, гидрирующаяся в пимелиновую кислоту VI:



[1] Джулиен У. Хилл; родился в 1904 г. в Сент-Луисе (штат Миссури, США); доктор философии Массачусетского технологического института (ученик Девиса).

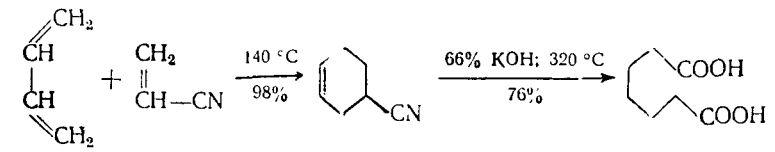
[2] Уоллес Г. Карозерс (1896—1937); родился в Берлингтоне (штат Айова, США); доктор философии Иллинойсского университета (ученик Адамса). Лит.: J. Chemc. Soc, 100 (1940).

По методу, разработанному в 1949 г., эфир салициловой кислоты VII гидрируют и омыляют в *цис*-гексагидросалициловую кислоту VIII, которую затем нагревают с концентрированной щелочью при 310 °С в автоклаве, в результате чего выделяется 1 *моль* водорода и с высоким выходом образуется пимелиновая кислота VI:

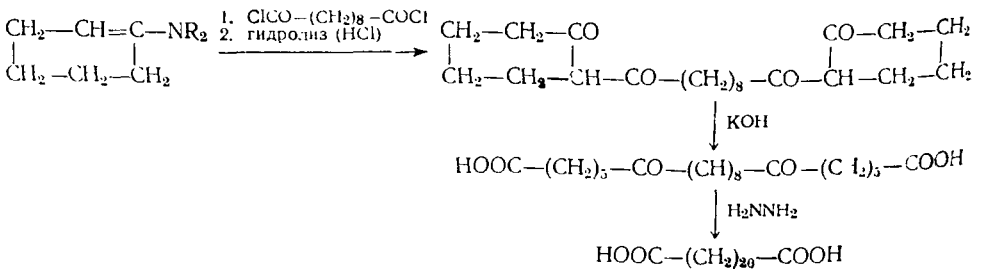


Предполагалось, что реакция заключается в дегидрировании вторичной спиртовой группы оксикислоты VIII и расщеплении образующейся β-кетокислоты, циклогексанонкарбоновой-2 кислоты. Однако оказалось, что при обработке щелочью при более низкой температуре оксикислота VIII дает циклогексен-1-карбоновую-1 кислоту IX (*транс*-отщепление), которая, следовательно, может образовываться в качестве промежуточного соединения при высокотемпературном расщеплении.

Это наблюдение позволило разработать еще один эффективный способ синтеза пимелиновой кислоты, состоящий в том, что бутадиен конденсируют по Дильсу — Альдеру с акрилонитрилом и образовавшийся нитрил циклогексен-3-карбоновой-1 кислоты X подвергают щелочному гидролизу и расщеплению; при этом двойная связь перемещается в положение, сопряженное с карбоксильной группой, а затем происходит расщепление кольца (механизм см. 14.28):



Новый путь получения ω,ω-дикарбоновых кислот, описанный Хюнигом (1959), заключается в конденсации циклогексанона со вторичным амином, например морфолином, и ацилировании образующегося енамина при помощи хлорангидрида себациновой кислоты. После кислотного гидролиза (применяемого для удаления енаминной группы), расщепления кольца и восстановления гидразином и щелочью в триэтаноламине получают ω,ω-докозандикарбоновую кислоту:



Применение триэтаноламина, улучшающее методику восстановления по Хуанг-Минлону, было предложено Гарднером (1956), который

использовал этот способ в изящном синтезе пимелиновой кислоты из фурфурола через фурилакриловую и γ-кетопимелиновую кислоты.

Из циклопентанона и хлорангидрида лауриновой кислоты по методу Хюнига получается маргариновая кислота.

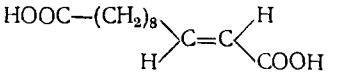
Пробковая кислота является одним из продуктов окисления пробки и довольно трудно доступна. Азелаиновая кислота тоже является относительно дорогим препаратом; ее название, вероятно, связано с тем фактом, что она среди прочих веществ образуется при окислении олеиновой кислоты азотной кислотой («аз» от азот; греч. елаион — оливковое масло):

$$CH_3-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_7-COOH \xrightarrow{HNO_3} HOOC-(CH_2)_7-COOH$$

олеиновая кислота — азелаиновая кислота

О получении себациновой кислоты из касторового масла см. раздел 8.3.

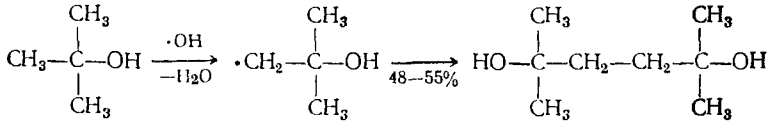
Травматовая кислота (т. пл. 166 °С), представляющая собой *транс*-децен-1-дикарбоновую-1,10 кислоту (Хааген-Смит[1], 1939)



является тем веществом растений, которое вызывает деление и растяжение растительных клеток. Правда, линолевая, линоленовая и лауриновая кислоты в этом отношении значительно активнее, чем травматовая кислота.

Новый метод синтеза симметричных соединений типа $X-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-X$ заключается в димеризации под действием гидроксильных радикалов (Коффман[2] и Дженнер[3], 1960). В сосуд, снабженный быстроходной мешалкой и имеющий рифленые стенки и конические впадины в дне, помещают раствор *трет*-бутилового спирта в разбавленной серной кислоте и при 20 °С приливают эквивалентные количества растворов перекиси водорода и сернокислого закисного железа. Гидроксильные радикалы отрывают от углеводородных остатков спирта атомы водорода, а образующиеся радикалы димеризуются в 2,5-диметилгександиол-2,5 (т. пл. 88 °С):

$$Fe^{2+} + H_2O_2 \xrightarrow{H_2SO_4} Fe^{3+} + OH^- + \cdot OH$$



Этим же путем из триметилуксусной кислоты и ее нитрила получаются α,α,α′,α′-тетраметиладипиновая кислота и ее нитрил, а из *трет*-бутиламина — α,α,α′,α′-тетраметилтетраметилендиамин.

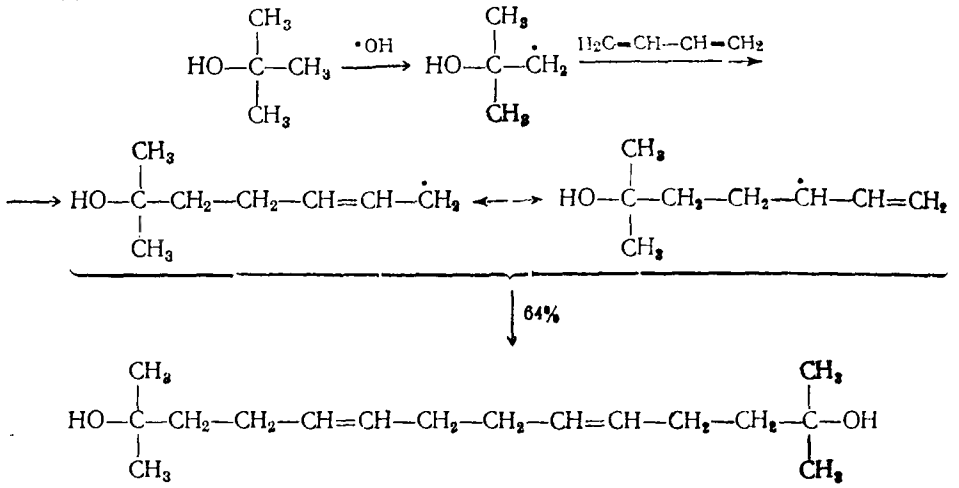
В развитие этого синтеза была осуществлена реакция гидроксильных радикалов с насыщенными алифатическими соединениями в присутствии 1,3-диенов, в результате которой происходит аддитивная димеризация, т. е. димеризация с присоединением. Так, углеродный ра-

[1] А. Дж. Хааген-Смит; родился в 1900 г. в Утрехте (Голландия); доктор философии Утрехтского университета.

[2] Дональд Д. Коффман; родился в 1905 г. в Сиднее (штат Огайо, США); доктор философии Иллинойского университета (ученик Марвела).

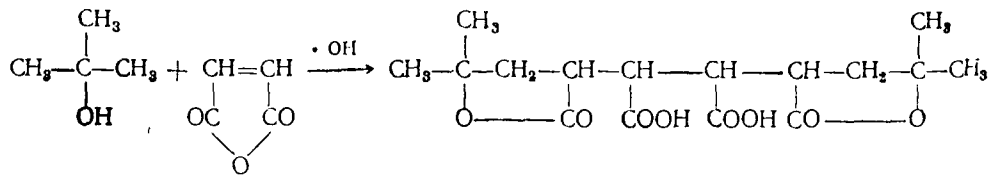
[3] Эдвард Д. Дженнер; родился в 1918 г. в Понтиаке (штат Мичиган, США); доктор философии Мичиганского университета (ученик Блика).

дикал, возникающий из *трет*-бутилового спирта, быстро присоединяется к бутадиену с образованием резонансно стабилизованного радикала, имеющего сильно пониженную реакционную способность. Вследствие того что этот радикал не способен отщепить атом водорода и лишь с трудом присоединяется к бутадиену, он претерпевает димеризацию, которая в этом случае почти целиком протекает по типу 1,4-присоединения:



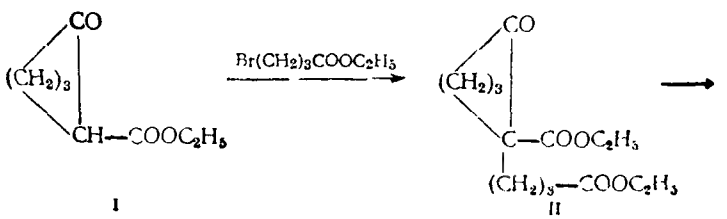
Получаемый продукт превращается при гидрировании в 2,13-диметилтетрадекандиол-2,13.

Продукт аддитивной димеризации *трет*-бутилового спирта с малеиновым ангидридом по своему составу приблизительно соответствует дилактонодикислоте:

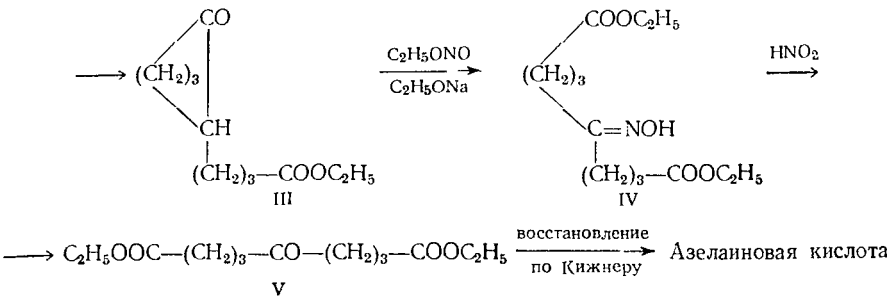


Трет-бутиловый спирт является предпочтительным сырьем для этих синтезов просто потому, что все девять его атомов водорода равноценны. Другие алифатические соединения, например *н*-бутиловый спирт, пропионовая кислота, глутаровая кислота и циклопентанон, легко вступают в реакцию, но так как атака чрезвычайно реакционноспособных гидроксильных радикалов протекает не избирательно, то получаются смеси изомеров. Обычно продуктами реакции являются вещества, образовавшиеся в результате как 1,2-, так и 1,4-присоединения диена.

Общий способ получения дикарбоновых кислот, предложенный Хьюсгеном (1961), может быть иллюстрирован синтезом азеланновой кислоты из 2-карбэтоксициклопентанона I и этилового эфира γ-броммасляной кислоты:

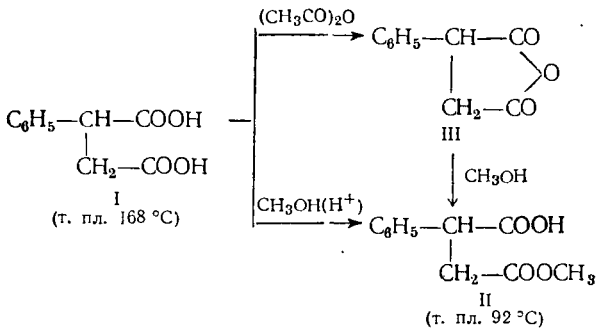


I II

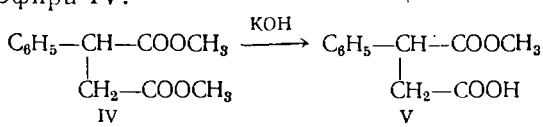


Продукт алкилирования II при гидролизе с последующим декарбоксилированием и этерификацией дает кетоэфир III. В результате расщепления кольца под действием этилнитрита и этилата натрия в этаноле при 0 °С образуется оксимидопроизводное IV, которое гидролизуется HNO_2—HNO_3 с образованием кетодиэфира V. Заключительной стадией синтеза является восстановление по Кижнеру.

15.23 Полуэфиры дикарбоновых кислот. — Моноэфиры янтарной и глутаровой кислот легко получаются при кипячении соответствующих ангидридов с метанолом или этанолом в отсутствие катализаторов. Замещенная кислота, в которой одна карбоксильная группа экранирована в большей степени, чем другая, например фенилянтарная кислота I, может быть превращена в β-моноэфир II частичной этерификацией по Фишеру или (с лучшим выходом) метанолизом ангидрида III:



Изомерный α-моноэфир V образуется в результате избирательного омыления диэфира IV:

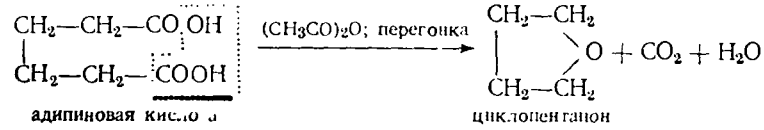


Одним из методов получения моноэфиров малоновой кислоты и высших двухосновных кислот с неразветвленной цепью является полуомыление соответствующих диэфиров. Так, при постепенном прибавлении при комнатной температуре раствора едкого кали (1 *экв*) в абсолютном спирте к перемешиваемому раствору малонового эфира в том же растворителе выпадает осадок калиевой соли моноэфира малоновой кислоты; после подкисления водного раствора этой соли при 5 °С и экстракции эфиром получается моноэтиловый эфир малоновой кислоты с выходом 75—82%. Полуомыление диметилового эфира нонандикарбоновой-1,9 кислоты $CH_3OOC—(CH_2)_9—COOCH_3$ проводится

при помощи 0,9 н. раствора гидроокиси бария в безводном метаноле при комнатной температуре; выделившуюся бариевую соль подкислением превращают в свободную кислоту, которую извлекают эфиром (выход 60—64%).

Этот метод не годится для получения кислых этиловых эфиров, потому что гидроокись бария недостаточно растворима в этаноле; он не пригоден также для азелаиновой кислоты $HOOC-(CH_2)_7-COOH$ и низших кислот, бариевые соли которых слишком хорошо растворимы в метаноле. В этих случаях может быть с успехом использован другой метод, основанный на том, что из эквивалентных количеств дикарбоновой кислоты и диэфира в присутствии хлористого водорода образуется равновесная смесь, содержащая моноэфир; кислый этиловый эфир себациновой кислоты $C_2H_5OOC-(CH_2)_8-COOH$ получается этим методом с выходом 60—65%, а кислый этиловый эфир адипиновой кислоты $C_2H_5OOC-(CH_2)_4-COOH$ — с выходом 71—75%.

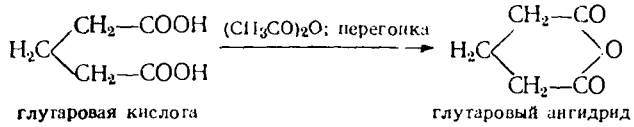
15.24 Правило Блана. — При пиролизе бариевой соли адипиновой кислоты образуется циклопентанон (выход 80%), а из пимелиновой кислоты этим же методом получается с высоким выходом циклогексанон. Вообще, пяти- и шестичленные циклические кетоны образуются настолько легко, что часто могут быть получены из кислот типа адипиновой и пимелиновой уже простым нагреванием с уксусным ангидридом и отгонкой при атмосферном давлении избытка реагента (и продукта реакции, если он достаточно летуч):



адипиновая кислота — циклопентанон

Вероятно, кислота при этом сначала превращается в полимерный ангидрид, который затем подвергается пиролизу. Подобные полимеры при перегонке в вакууме при низкой температуре деполимеризуются до мономера, а при атмосферном давлении образуют при пиролизе кетоны.

Блан обнаружил, что кислоты типа глутаровой при такой перегонке с уксусным ангидридом превращаются не в производные циклобутанона, а в ангидриды



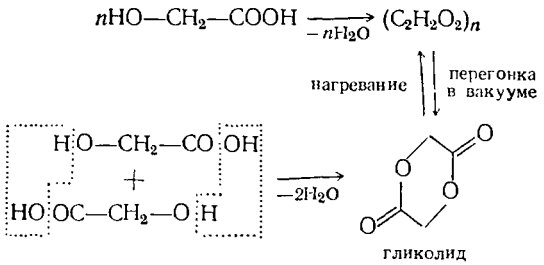
глутаровая кислота — глутаровый ангидрид

и предложил использовать эту реакцию для того, чтобы отличать дикарбоновые кислоты с цепью из пяти углеродных атомов от дикарбоновых кислот, имеющих шесть и более атомов углерода в цепи (правило Блана, 1907). Это правило распространяется на большинство кислот*, но имеется ряд исключений в случае высокозамещенных кислот типа адипиновой, которые вместо кетонов образуют ангидриды.

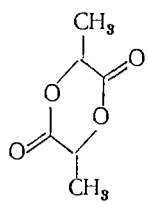
15.25 Лактоны. — Карбоновые кислоты, содержащие спиртовую гидроксильную группу, относятся к нагреванию или к действию водоотнимающих средств по-разному, в зависимости от относительного расположения обеих функциональных групп. α-Оксикислота

* Аналогично пиролизом ангидрида α-фенилендиуксусной-β-пропионовой кислоты получается β-тетралон с выходом 46% (Вульфсон, Иодко, 1961).—*Прим. ред.*

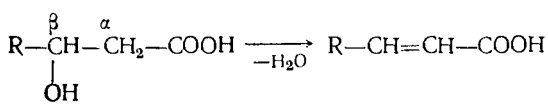
HO—CH_2—COOH (гликолевая) содержит группы обоих требуемых для этерификации типов и, следовательно, под влиянием кислых катализаторов этерификации или при нагревании здесь возможно образование либо внутренней эфирной связи, либо полиэфира. Действительно, поликонденсацией гликолевую кислоту можно превратить в полиэфир — полигликолид (т. пл. 223 °C), а при взаимной этерификации двух молекул кислоты получается циклический эфир — гликолид (т. пл. 86 °C):



Это циклическое ангидросоединение содержит шестичленное гетероциклическое кольцо, более легко образующееся или более устойчивое, чем то трехчленное кольцо, которое получилось бы в результате мономерной циклизации. Молочная кислота дает аналогичное циклическое соединение, (±)-лактид (т. пл. 125 °C):

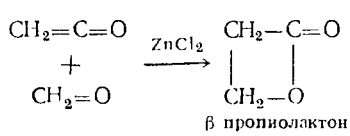


Такое поведение вообще характерно для α-оксикислот. β-Оксикислоты в аналогичных условиях претерпевают дегидратацию с образованием α,β-ненасыщенных кислот:

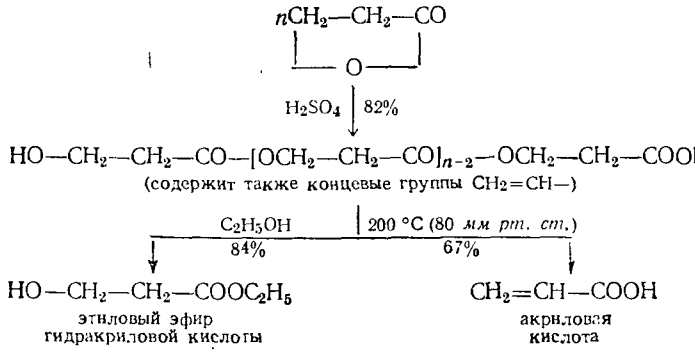


При наличии активного атома водорода в α-положении и гидроксильной группы в соседнем β-положении возникает настолько благоприятная возможность для отщепления воды и образования двойной связи, что реакция дегидратации превалирует как над полимеризацией, так и над мономерной циклизацией в четырехчленное кольцо и димерной циклизацией в восьмичленное кольцо.

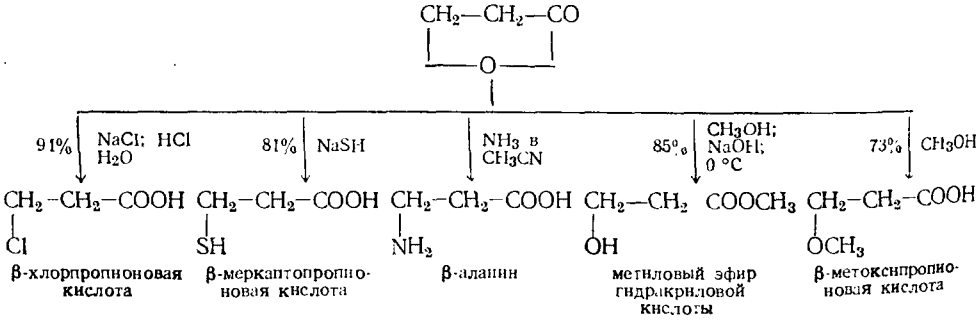
β-Лактоны, которые редко получаются при дегидратации β-оксикислот, образуются при некоторых реакциях конденсации кетенов. Одной из таких реакций является конденсация кетена с формальдегидом в присутствии хлористого цинка или хлористого алюминия. Эта реакция, которую можно проводить и в промышленном масштабе, приводит к образованию β-пропиолактона (т. пл. —33,4 °C; т. кип. 51 °C при 10 *мм рт. ст.*)



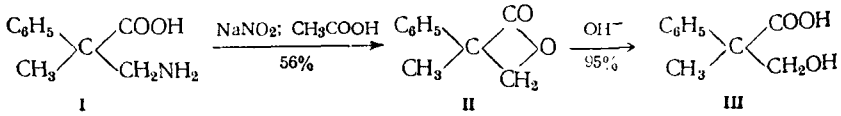
весьма реакционноспособного вещества, пригодного для многих синтезов (Грешам, Дженсен, 1948). β-Пропиолактон под влиянием кислых катализаторов полимеризуется в твердый полиэфир (мол. вес около 1000), который при пиролизе дает акриловую кислоту, а при алкоголизе — этиловый эфир гидракриловой кислоты:



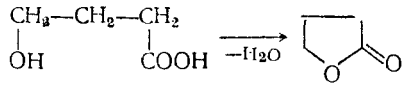
При взаимодействии β-пропиолактона с водными растворами хлористого натрия или гидросульфида натрия, а также с раствором аммиака в ацетонитриле с высоким выходом получаются β-замещенные пропионовые кислоты. Интересно, что при катализируемом основаниями метанолизе β-пропиолактон раскрывается с образованием сложного эфира гидракриловой кислоты, тогда как при взаимодействии с метанолом в отсутствие катализаторов и при реакции, катализируемой кислотами, происходит расщепление не сложноэфирной, а простой эфирной связи лактонного кольца и получается β-метоксипропионовая кислота:



β-Лактоны являются ключевыми промежуточными веществами в общем методе синтеза кислот типа α-метилтроповой III (Теста, 1961). α-Алкил- или α-арил-β-аминокислота, например I, при диазотировании в водной уксусной кислоте при 0 °C превращается в жидкий β-лактон II, при омылении которого образуется β-оксикислота III (т. пл. 88 °C):



Из γ-оксикислот возможно образование лактона, имеющего особенно выгодное пятичленное кольцо

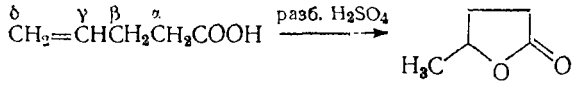


γ-оксимасляная кислота — γ-бутиролактон (т. кип. 206 °C)

вследствие чего эта реакция протекает с большой легкостью и преобладает над другими.

Циклические эфиры, получающиеся из γ-оксикислот, являются γ-лактонами. Пятичленная кольцевая система этих соединений образуется настолько легко, что γ-оксикислоты часто бывает трудно выделить в свободном состоянии, так как при подкислении щелочного раствора они стремятся снова превратиться в лактоны, даже если выделение проводится при низкой температуре и без избытка минеральной кислоты. γ-Лактоны представляют собой устойчивые нейтральные вещества, но обычно их кольцо может быть раскрыто действием щелочи при нагревании. Вещества этого типа часто образуются при изомеризации ненасыщенных кислот путем нагревания или обработки бромистоводородной или серной кислотой.

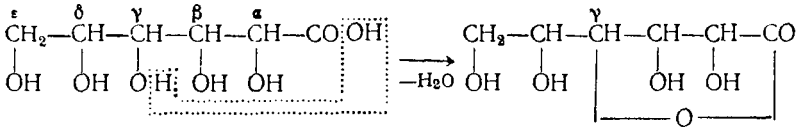
В приведенном ниже примере возможно также замыкание δ-лактона



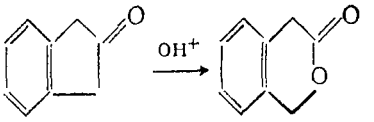
аллилуксусная кислота (т. кип. 188 °C) — γ-валеролактон (т. кип. 207 °C)

но в действительности он не образуется.

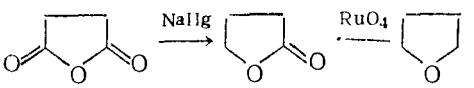
О заметной предпочтительности образования пятичленного лактонного кольца свидетельствует далее поведение кислот ряда сахаров, которые, имея гидроксильные группы в α-, β-, γ-, δ- и ε-положении, обычно образуют γ-лактоны:



δ-Оксикислоты иногда могут быть превращены в соответствующие δ-лактоны, если не имеется другого пути реакции. Образование лактонов при окислении кетонов по методу Байера — Виллигера (см. 12.32), примером чего может служить окисление β-гидриндона в лактон *о*-(оксиметил)-фенилуксусной кислоты



представляет собой путь синтеза лактонов с большими кольцами. Лактоны получаются также в результате восстановления ангидридов; например, при восстановлении янтарного ангидрида образуется γ-бутиролактон; этот же лактон получается с количественным выходом при окислении тетрагидрофурана четырехокисью рутения в четыреххлористом углероде при 0 °C (Беркович, 1958):

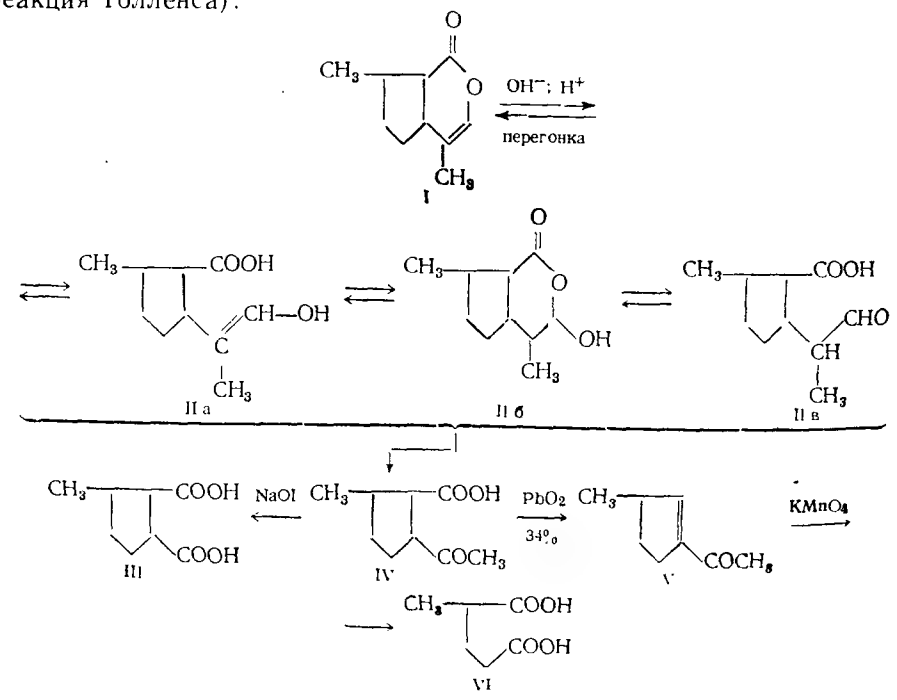


γ-бутиролактон

Четырехокись рутения, менее летучая, менее токсичная, менее дорогая и более активная, чем четырехокись осмия, окисляет простые эфиры до сложных эфиров, но не действует на последние и на лактоны. В отличие от осмиевого ангидрида, она вызывает не гидроксилирование, а расщепление двойных связей. Так, циклогексен при действии RuO_4 превращается в адипиновый диальдегид, а октен-1 образует гептиловый альдегид (и, вероятно, формальдегид). Бензиловый спирт окисляется ею до бензальдегида, но алифатические первичные спирты дают соответствующие кислоты.

Лактоны являются циклическими сложными эфирами и вступают в обычные для сложных эфиров реакции. Присутствие γ-лактонного кольца можно установить по характерной полосе поглощения карбонильной группы в инфракрасном спектре при 5,62—5,63 *мк* (1781—1777 $см^{-1}$), так как у нециклических эфиров эта полоса расположена в области 5,74—5,82 *мк* (1742—1717 $см^{-1}$), а у δ-лактонов — при 5,73—5,74 *мк* (1744—1742 $см^{-1}$).

15.26 **Непеталактон.** — Исследование действующего начала кошачьей мяты (*Nepeta cataria*), присутствие которого привлекает к этому растению различные виды семейства кошачьих, было начато в Висконсине в отделе фармацевтической химии, а затем проводилось группой сотрудников химического отдела под руководством Мак-Ильвэйна (1941—1942). При перегонке с паром кошачьей мяты из нее выделяется приблизительно 0,3% летучего сильно пахнущего масла, около 80% которого растворяется в щелочи. После осторожного подкисления выделяется не имеющая запаха кристаллическая кислота, так называемая непеталовая кислота, которая представляет собой таутомерную смесь енолокислоты IIа, лактола IIб (полосы в ИК-спектре при 3,04 и 5,85 *мк*) и альдегидокислоты IIв (положительная реакция Толленса):



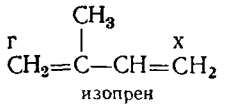
Присутствием енольной формы IIa объясняется способность непеталовой кислоты легко циклизоваться в летучий, физиологически активный непеталактон I (жидкий, $[\alpha]_D = -13°$). При окислении непеталовой кислоты (вероятно, в виде IIa) щелочной перекисью водорода образуется муравьиная кислота и непетоновая кислота IV, которая является метилкетоном, так как окисляется гипоиодитом до двухосновной непетовой кислоты III, содержащей, как было найдено определением по Куну — Роту, одну С-метильную группу. На основании этих данных Мак-Ильвэйн пришел к выводу, что непеталактон содержит циклопентановое кольцо с метильной группой в положении, указанном в формуле I, или в одном из двух других возможных положений.

Нерастворимая в щелочи фракция летучего с паром масла кошачьей мяты оказалась смесью непенталактона, непеталового ангидрида и кариофиллена — углеводорода, входящего в состав гвоздичного масла и имеющего запах, промежуточный между запахом гвоздики и скипидара.

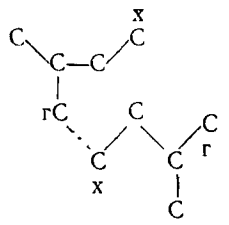
Испытания этих соединений на физиологическую активность были проведены в Мадисонском зоопарке на десяти африканских львах обоего пола, в том числе на трех львятах и на одной полуослепшей львице в возрасте 25—30 лет. Все особи, кроме львят, реагировали на непеталактон так же, как на свежую кошачью мяту, которую они получали в течение лета. В то же время они не проявляли никакого интереса ни к кариофиллену, ни к непеталовой кислоте, ни к другим лишенным запаха веществам этого ряда. Реакция взрослых львов на непеталактон, явно представляющий собой действующее начало кошачьей мяты, была совершенно аналогична реакции обыкновенных домашних кошек.

Кариофиллен является C_{15}-соединением, углеродный скелет которого построен из трех изопреновых остатков, соединенных по типу «голова к хвосту».

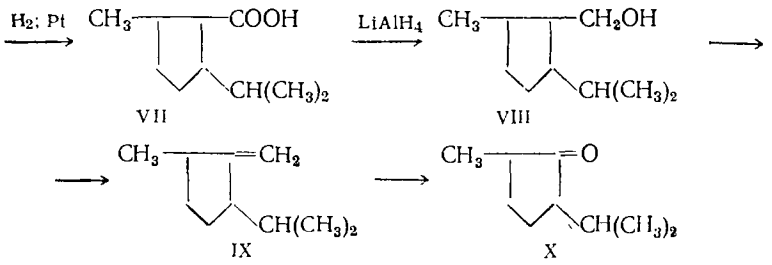
Мейнвалд (1954) заметил, что из трех структур, предложенных висконсинской группой исследователей в качестве возможных для непеталактона, только структура I может быть построена из двух изопреновых остатков, связанных по типу голова (г) к хвосту (х):



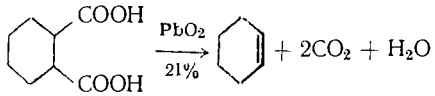
изопрен



Правильность этой формулы была им доказана следующим путем. Восстановительным расщеплением непеталактона I до кислоты VII с последующим восстановлением был получен спирт VIII, ацетат которого при пиролизе превращается в ненасыщенный углеводород IX, распадающийся при озонолизе на формальдегид и известный 2-метил-5-изопропилциклопентанон X:

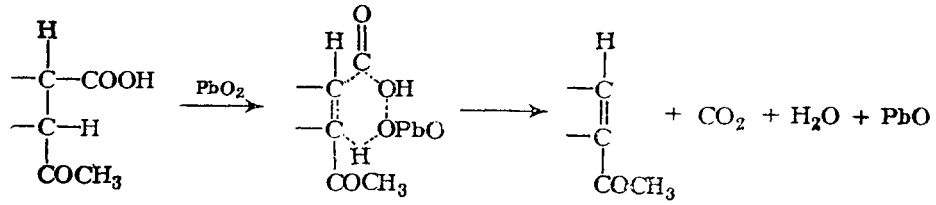


Позднее Мак-Ильвэйн (1955) осуществил другое расщепление, которое позволило выяснить стереохимию непеталактона. Деринг (1952) обнаружил что 1,2-дикарбоновые кислоты типа I окисляются перекисью свинца до циклоолефинов II с двойной связью в положение 1,2:



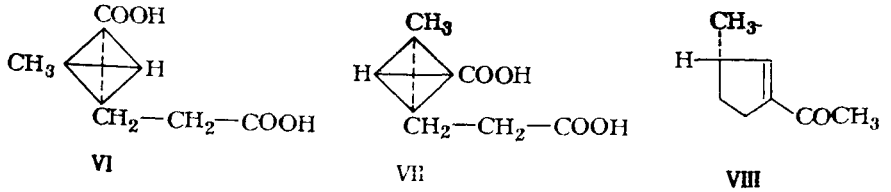
I II

Как установил Гроб (1958), эта реакция протекает с более высокими выходами при применении тетраацетата свинца и пиридина в бензоле или в ацетонитриле. Непетоновая кислота III при таком окислении (возможно, через изображенное на схеме переходное состояние IV) превращается в ацетоолефин (V), α,β-ненасыщенный кетон, имеющий в УФ-спектре максимум при 237 *ммк*, а в ИК-спектре полосы при 6,03 *мк* (сопряженная связь C=O) и 6,2 *мк* (сопряженная связь C=C):



III IV

При окислении перманганатом ненасыщенного кетона V получается (+)-α-метилглутаровая кислота. Фредга установил, что эта кислота образует квазирацематы с близкими по строению кислотами *D*-ряда и, следовательно, принадлежит к *L*-ряду, обладая конфигурацией VI. Если в формуле VI тетраэдр повернуть на четверть оборота вокруг простой связи, соединяющей асимметрический атом углерода с группой —CH_2—CH_2—COOH, то получится формула VII, и, таким образом, для ненасыщенного кетона V устанавливается конфигурация VIII:

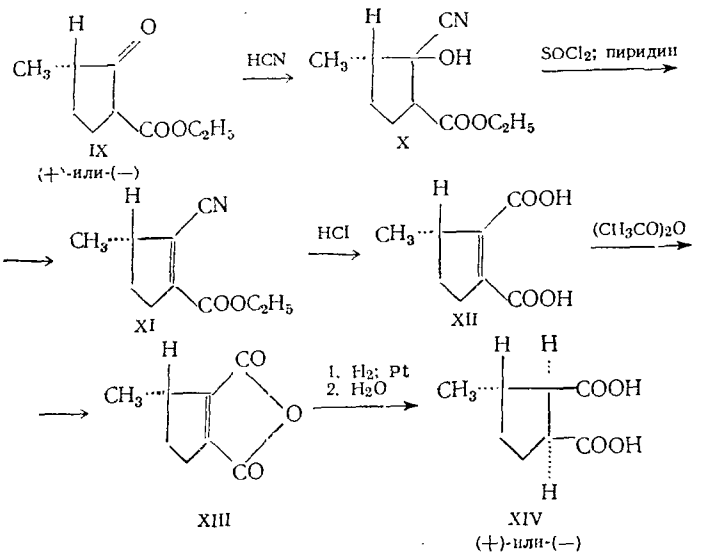


VI VII VIII

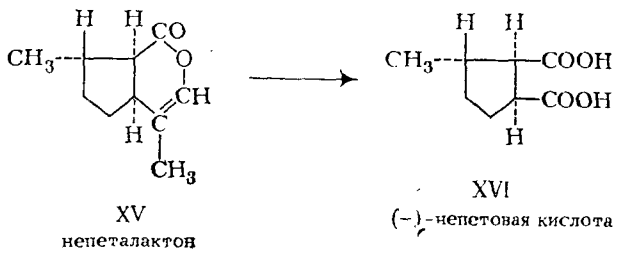
Следовательно, в непеталактоне метильная группа, связанная с циклопентановым кольцом. находится за плоскостью этого кольца, а атом водорода — перед ней

Непетовая кислота XIV (т. пл. 118 °C; $[\alpha]_D$ = —35°) была превращена в стереоизомер ($[\alpha]_D$ = +69 °), но при изучении свойств обеих кислот не удалось достоверно установить относительную ориентацию карбоксильных групп. Поэтому был предпринят синтез всех четырех возможных (±)3-метилциклопентандикарбоновых-1,2 кислот (1958).

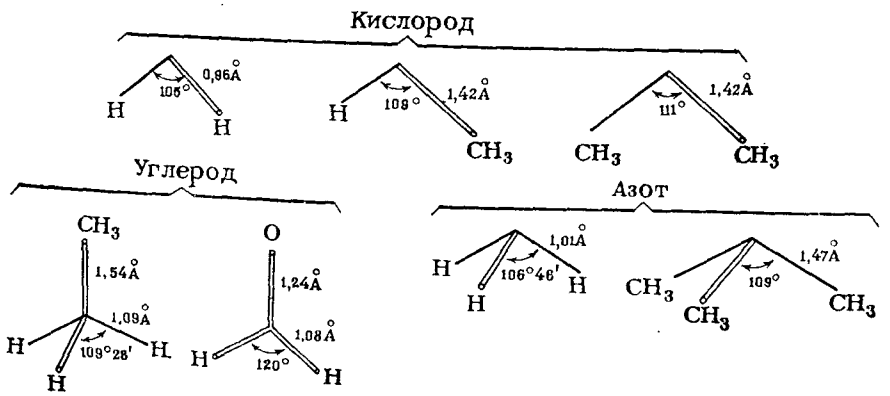
Кислота XIV, соответствующая по своей конфигурации непеталактону, была получена из описанного ранее Дикманом 5-метил-2-карбэтоксициклопентанона IX через промежуточные соединения X—XIII.



При гидрировании ненасыщенного ангидрида XIII образуются оба возможных продукта *цис*-присоединения водорода; получающаяся в меньшем количестве кислота XIV (т. пл. 118 °С) по ИК-спектру соответствует (—)-непетовой кислоте. Таким образом, непеталакон обладает конфигурацией XV:



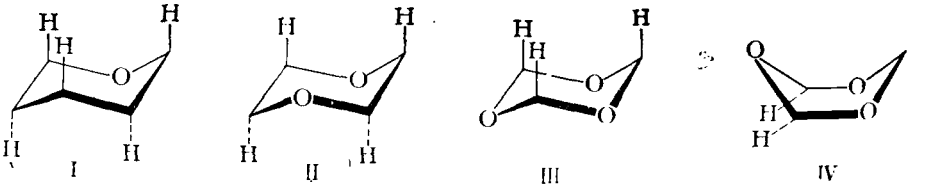
15.27 **Конформации гетероциклических колец.** — Приведенная ниже схема дает представление о длинах связей и валентных углах у соединений кислорода, углерода и азота:



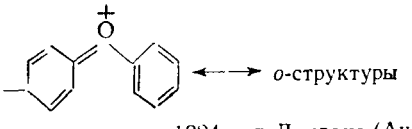
Следует отметить, что валентный угол кислорода возрастает в ряду HOH, $HOCH_3$, CH_3OCH_3 и что то же самое справедливо для азота в ряду NH_3, $N(CH_3)_3$. Наблюдаемый порядок является обратным тому, которого можно было бы ожидать, если бы определяющим эффектом было взаимное отталкивание несвязанных между собой атомов. Объяснение этого явления, предложенное Бентом (1960), заключается в следующем. Поскольку метильная группа менее электроотрицательна, чем водород, то при замене в молекуле HOH атома H на метил атом кислорода немного регибридизуется таким образом, что часть его s-сродства переходит со связи O—H на связь O—CH_3, причем связь O—H удлиняется. Этой концепцией предусматривается одно из проявлений индукционного эффекта.

Существенное значение имеет то обстоятельство, что несвязанное взаимодействие между A и B в системе A—X—B принципиально отличается от несвязанного взаимодействия в системах A—C—C—B (этан) и A—C—C—C—B (1:3-взаимодействие в циклогексане). При наибольшем сближении расстояние между двумя атомами водорода в молекуле циклогексана (в конформации кресла) равно 2,5 Å, тогда как в метане оно составляет только 1,7 Å. Учитывая зависимость потенциальной энергии от межъядерного расстояния (см. 15.12), нетрудно увидеть, что если бы несвязанные взаимодействия в метане были такими же, как и в циклогексане, то метан представлял бы собой крайне неустойчивое вещество, а четыреххлористый углерод вообще был бы неспособен к существованию.

Поскольку валентные углы гетероатомов в диметиловом эфире и триметиламине почти равны тетраэдрическому углу, соединения, содержащие в кольце атомы кислорода и азота, обычно имеют конформацию соответствующих карбоциклических веществ. Так, пятичленные кольца тетрагидрофурана и пирролидина почти плоские, а шестичленные кольца тетрагидропирана и пиперидина существуют в конформации кресла. Следует обратить внимание на то, что кольцо тетрагидропирана (I) дестабилизовано четырьмя H:H-взаимодействиями (по сравнению с шестью, имеющимися у циклогексана), а в случае 1,4-диоксана II их число уменьшается до двух. Триоксан, который в форме кресла III обладает тремя аксиальными β-атомами водорода, может быть более устойчивым в форме ванны (IV):



У дифенилового эфира неподеленная пара электронов атома кислорода может частично делокализоваться в бензольном кольце; поэтому связь O—C в некоторой степени приобретает характер двойной связи и валентный угол кислорода увеличивается до 124° (Жиллеспи[1], 1960):

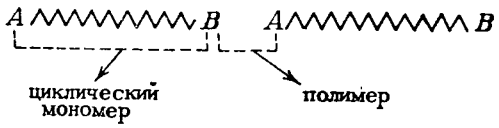


[1] Рональд Ж. Жиллеспи; родился в 1924 г. в Лондоне (Англия); доктор философии лондонского университета (ученик Инголда).

БОЛЬШИЕ И СРЕДНИЕ ЦИКЛЫ

15.28 **Циклические кетоны.** — Когда в процессе исследования мускона и цибетона Ружичка и его сотрудники перешли к синтезу, они попытались применить для этой цели метод пиролиза солей дикарбоновых кислот, поскольку адипиновая и пимелиновая кислоты превращаются таким путем в циклопентанон и циклогексанон с выходом около 80%. Однако изучение пиролиза ряда кислот в смеси с окисями бария, кальция, тория или цезия привело к неожиданным результатам. Оказалось, что циклический C_7-кетон получается с небольшим, а C_8-кетон — с удовлетворительным выходом (20%), но кетоны C_9—C_{12} образуются в оптимальных условиях с выходами, не превышающими 0,5%. Начиная с C_{13}-кетона, выходы вновь несколько повышаются и достигают вторично максимума (около 5%) в случае кетона C_{18}, а затем снова падают до 2%. Так как циклопентадеканон, представляющий ценность в качестве синтетической основы парфюмерных композиций, получается этим методом из дорогостоящей дикислоты с выходом меньше 5%, были предприняты попытки разработать лучшие способы его синтеза.

Циглер (1933) использовал для этой цели принцип, который был описан ранее в литературе (Руггли[1], 1912), но не привлек к себе внимания. Установлено, что основной помехой при образовании больших циклов является конкурирующая реакция полимеризации. В обычных условиях опыта функциональная группа B сталкивается с группами A окружающих молекул во много раз чаще, чем с группой A той же молекулы, вследствие чего преобладает полимеризация:

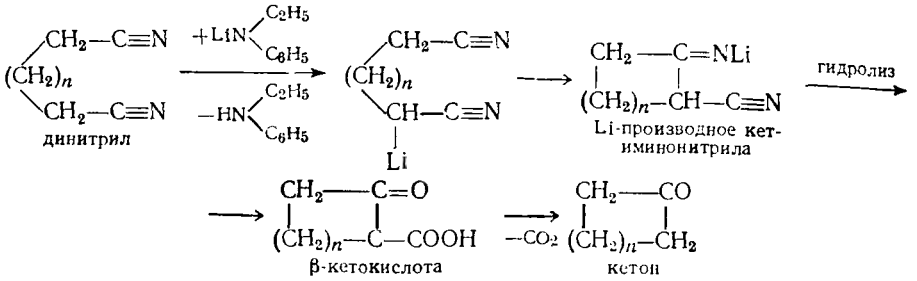


Любое подавляющее полимеризацию изменение условий реакции должно способствовать внутримолекулярной циклизации, и этой цели можно достичь просто проведением реакции при высоком разбавлении. Когда каждая молекула вещества окружена в основном молекулами растворителя, возможность межмолекулярных столкновений функциональных групп уменьшается и более вероятной становится циклизация, даже если она протекает медленно. Как и скорость других мономолекулярных реакций, скорость циклизации не зависит от концентрации, и в очень разбавленном растворе эта реакция протекает так же быстро, как и в концентрированном; скорость же полимеризации, которая в начальной стадии является бимолекулярной, может быть чрезвычайно сильно уменьшена проведением реакции при высоком разбавлении.

Чтобы применить принцип высокого разбавления к синтезу макроциклических кетонов, необходимо было использовать реакцию циклизации, протекающую в гомогенной жидкой фазе, когда все реагенты находятся в растворе . В связи с этим Циглер разработал такую модификацию реакции Дикмана, в которой вместо диэфира применяется динитрил, а в качестве конденсирующего средства вместо натрия или этилата натрия используется растворимый в эфире этиланилид лития.

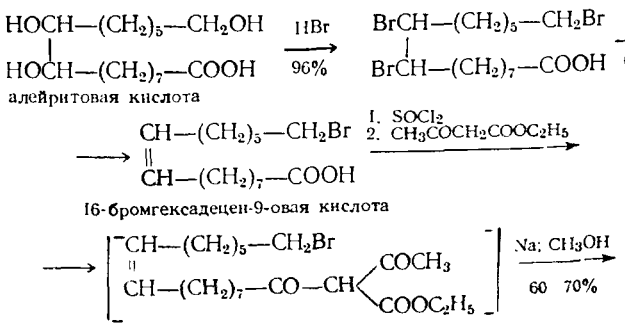
[1] Пауль Руггли (1884—1945); родился в Монтевидео (Уругвай); доктор философии Лейпцигского университета (ученик Ганча). Лит.: Helv. Chim. Acta, 29, 796 (1946).

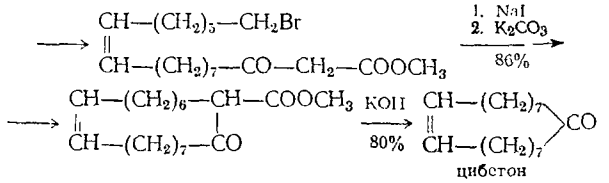
Синтез протекает следующим образом. Динитрил превращается в литиевое производное, которое претерпевает циклизацию путем присоединения C—Li ко второй нитрильной группе. При действии воды получается иминонитрил, гидролизующийся и декарбоксилирующийся в циклический кетон:



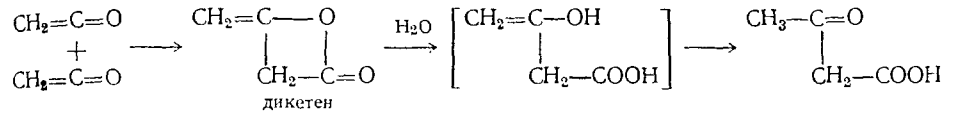
Высокое разбавление на определяющей стадии циклизации достигается без применения большого объема растворителя путем очень медленного прибавления эфирного раствора динитрила к энергично перемешиваемому кипящему раствору конденсирующего средства в эфире. Этим путем циклические кетоны были получены с высокими выходами. Так, циклогептанон и циклооктанон были синтезированы с выходами 95% и 88% соответственно, а циклопентадеканон (экзальтон) и циклогептадеканон (дигидроцибетон) — с выходами 60 и 70%. Хотя все циклические кетоны от C_5 до C_8 и от C_{14} до C_{25} получались по этому способу с выходами 60% и выше, в интервале C_9—C_{13} выходы падали до ничтожных величин для кетонов C_9—C_{11} и до 8 и 15% для двух следующих членов ряда. Таким образом, кривая выходов при этом улучшенном методе циклизации, как и при пиролитическом процессе, имеет некоторый минимум.

Другой процесс циклизации, основанный на внутримолекулярном алкилировании ацетоуксусного эфира, был использован Хунсдикером (1943) для синтеза цибетона. Исходным веществом служила C_{16}-кислота, получаемая из шеллака, — так называемая алейритовая кислота. Это соединение содержит концевую первичную гидроксильную группу и две вицинальные гидроксильные группы вблизи середины цепи, что дает возможность ввести необходимую двойную связь. Алейритовая кислота превращается в ненасыщенную ω-бромкислоту, которая в виде хлорангидрида конденсируется с ацетоуксусным эфиром. После кислотного расщепления образующегося диацилуксусного эфира получается вещество, которое имеет активированную метиленовую группу рядом с концом цепи, благодаря чему при высоком разбавлении удается провести внутримолекулярную циклизацию. Образующийся циклический β-кетоэфир при гидролизе и декарбоксилировании дает цибетон:

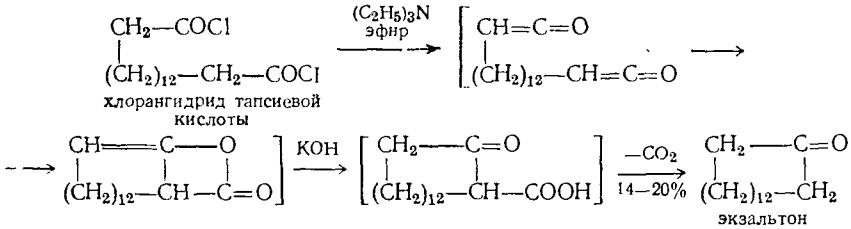




Еще один метод получения высших циклических кетонов, заключающийся во внутримолекулярной конденсации бифункциональных кетенов, был предложен Бломквистом (1948). Сам кетен, если его сжижить при охлаждении смесью сухого льда с ацетоном и затем дать нагреться до комнатной температуры, легко димеризуется с образованием дикетена (т. кип. 68 °С при 92 *мм рт. ст.*); дикетен представляет собой ненасыщенный лактон, который восстанавливается в β-бутиролактон и гидролизуется до ацетоуксусной кислоты:

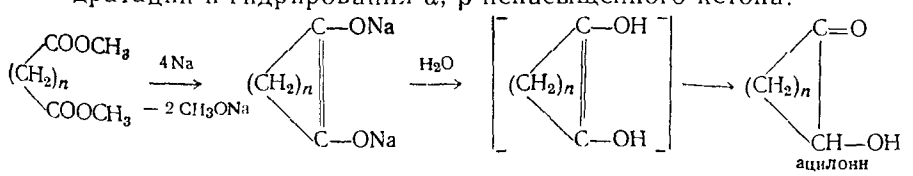


При действии на хлорангидрид высшей двухосновной кислоты триэтиламином в эфирном растворе происходит дегидрогалоидирование и получается бифункциональный кетен, претерпевающий внутримолекулярную циклизацию с образованием продукта, который при гидролизе и декарбоксилировании дает циклический кетон, например:



Этим путем были синтезированы также цибетон и (±)-мускон. Вследствие значительной линейной полимеризации выходы здесь ниже, чем по способам Циглера и Хунсдикера, но исходные вещества более доступны.

Существование упомянутого выше минимума выходов привлекало внимание к соединениям со средними циклами, однако наиболее интересные из них были слишком трудно доступны для изучения, пока в 1947 г. Штолль и независимо от него Прелог не разработали значительно улучшенный метод циклизации. Ключевой реакцией в этом методе является ацилоиновая конденсация, для проведения которой раствор диэфира α,ω-дикарбоновой кислоты в кипящем ксилоле очень быстро перемешивают с расплавленным натрием; первая стадия реакции аналогична восстановлению кетона в пинакон, а последующее восстановление представляет собой 1,4-присоединение натрия; выделяющийся при подкислении ендиол кетонизуется в ацилоин, который может быть восстановлен в кетон действием цинка и соляной кислоты или путем дегидратации и гидрирования α, β-ненасыщенного кетона:

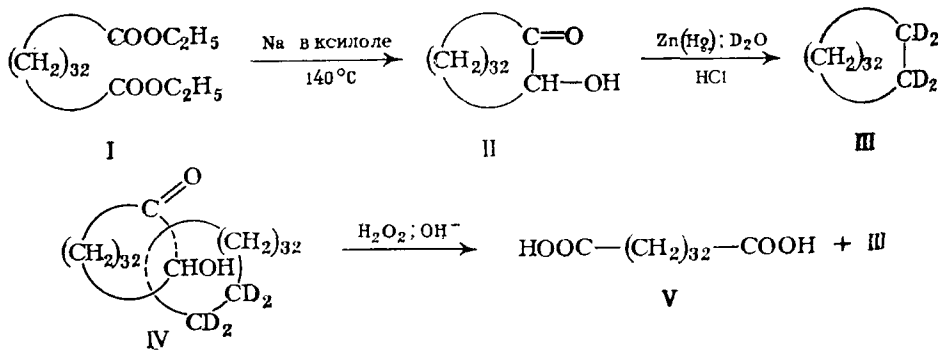


Ацилоиновая конденсация проводится в атмосфере азота, так как ендиолы очень легко окисляются кислородом воздуха, но не требует высоких разбавлений и протекает с прекрасным выходом (например, выход C_{21}-ацилоина составляет 96%). Даже наиболее трудно образующиеся соединения со средними циклами (C_9—C_{12}) получаются с выходами около 40%.

α,ω-Диэфиры могут претерпевать как ацилоиновую конденсацию, так и циклизацию по Дикману, причем направление реакции зависит главным образом от характера и количества конденсирующего средства.

Для ацилоиновой конденсации требуется четыре эквивалента щелочного металла, тогда как циклизация по Дикману протекает под действием одного эквивалента натрия или какого-нибудь алкоголята. Например, диэтиловый эфир адипиновой кислоты при взаимодействии с 1 *экв* натрия дает циклический кетоэфир с выходом 78%, но превращается в ацилоин (выход 55%) при реакции с 4 *экв* натрия в толуоле в атмосфере азота при перемешивании со скоростью 2500 *об/мин* (Шихан, 1950). Реакция Дикмана обратима, образование же ацилоинов протекает необратимо. Путем циклизации α,ω-диэфиров по Дикману под действием *трет*-бутилата калия в ксилоле при высоком разбавлении в атмосфере азота удается получить с выходом 24—48% монокетоны C_{14}—C_{16} и с несколько меньшим выходом диаметральные дикетоны C_{18}, C_{20}, C_{22} и C_{24} (Леонард[1], 1959). Однако этот метод не пригоден для синтеза циклических соединений C_8—C_{12}.

Вассерман[2] описал (1960) интересную реакцию, приводящую к образованию хотя и небольшого, но все же доказуемого количества продукта с переплетенными кольцами:



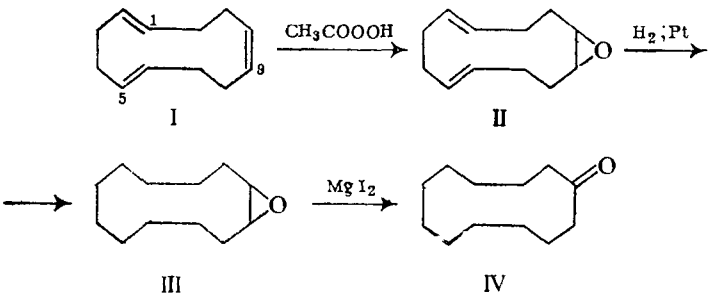
Сначала восстановлением ацилоина (II) в присутствии тяжелой воды был получен меченный дейтерием C_{34}-циклоалкан (III), содержание дейтерия в котором составляло 3—4 *г-ат/моль*. Путем ацилоиновой конденсации диэфира I в присутствии макроциклического углеводорода III с последующим хроматографическим отделением неизмененного III была получена ацилоиновая фракция (выход 67%), для которой хроматографически было установлено, что она не содержит примеси углеводорода III. Эта ацилоиновая фракция имела, однако, в ИК-спектре полосы 2105, 2160 и 2200 $см^{-1}$ (валентные колебания связи C—D), характерные для меченого углеводорода III. При ее окислении наря-

[1] Нельсон Дж. Леонард; родился в 1916 г. в Ньюарке (штат Нью-Джерси, США); доктор философии Колумбийского университета (ученик Элдерфилда).

[2] Эдель Вассерман; родился в 1932 г. в Нью-Йорке (США); доктор философии Гарвардского университета (ученик Моффитта).

ду с дикарбоновой кислотой V было получено нейтральное вещество, которое, судя по его ИК-спектру и хроматографическому поведению, содержит углеводород III. Это указывает на присутствие в ацилоиновой фракции катенана IV (лат. катена — цепь). При расщеплении его ацилоинового кольца освобождается молекула III.

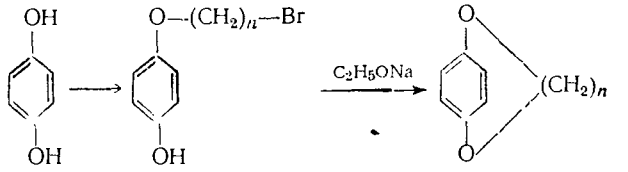
Циклогексанон получают в промышленности путем каталитического окисления циклогексана воздухом в циклогексанол и циклогексанон с последующим доокислением или дегидрированием спирта. Таким же путем получают циклооктанон и циклододеканон. Требуемый циклооктан синтезируют гидрированием циклооктатетраена, получаемого из ацетилена по методу Реппе (см. 16.6), или *цис-цис*-1,5-циклооктадиена, получаемого термической димеризацией бутадиена по способу Циглера. Как показал Уайлк (1959), с помощью катализатора, приготовленного из 10 *мл* $TiCl_4$ и 50 *мл* $(C_2H_5)_2AlCl$, 400—500 *г* бутадиена за 1 *ч* при 40 °С и нормальном давлении превращаются в чистый *транс-транс-цис*-циклододекатриен-1,5,9 (I). Этот триеновый углеводород может быть превращен в кетон IV через циклододекан описанным выше способом или путем избирательного эпоксидирования (по Уайлку) до монооксиси II, насыщения двух этиленовых связей и каталитической перегруппировки насыщенного эпоксида III (Дакс, 1962):



I II III IV

Следует отметить избирательность реакции эпоксидирования *цис*-двойной связи в *транс-транс-цис*-триеновом углеводороде I; скорость этой реакции в 6 раз больше скорости эпоксидирования каждой из двух остающихся *транс*-двойных связей.

15.29 Соединения с мостиками у бензольного кольца. — Макроциклические соединения другого типа были синтезированы, например, алкилированием гидрохинона полиметилендигалогенидами с последующей циклизацией образовавшегося полуэфира действием этилата натрия при высоком разбавлении (Люттринхауз[1], 1937):



гидрохинон *анса*-соединение

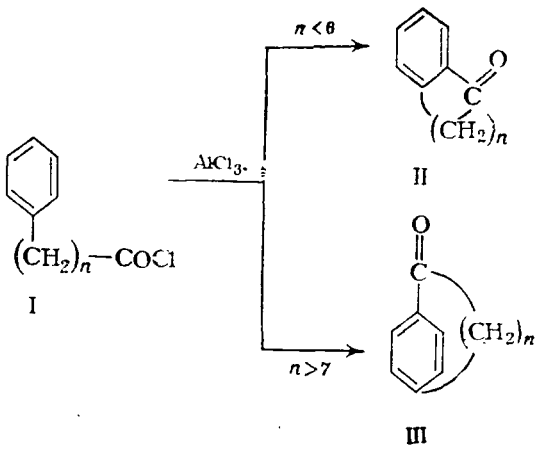
Эти вещества называются *анса*-соединениями (лат. анса — ручка). В приведенном примере замыкание кольца происходит только тогда, когда цепь состоит из восьми или большего числа метиленовых

[1] Артур Люттринхауз; родился в 1906 г. в Кельне—Мюльгейме (Германия); доктор философии Геттингенского университета (ученик Виндауса и Циглера).

групп. Если в бензольном кольце содержатся несимметрично расположенные заместители или если *анса*-цикл настолько мал, что препятствует вращению бензольного кольца вокруг 1,4-оси, то возможна оптическая изомерия.

Так, в ряду *анса*-соединений с карбоксильной группой в орто-положении разделение на антиподы оказалось возможным при $n=8$, но его не удалось осуществить при $n=10$.

Хлорангидриды жирноароматических ω-карбоновых кислот I при действии хлористого или бромистого алюминия в сероуглероде могут подвергаться внутримолекулярной циклизации по Фриделю—Крафтсу с образованием *о*-фениленалканонов II или *п*-фениленалканонов III (соединения обоих этих типов известны также под названием «бензциклеонов»):



Хьюсген (1956) обнаружил, что когда боковая цепь содержит пять или меньшее число метиленовых групп, с высоким выходом образуются орто-продукты II с пяти-восьмичленными углеродными кольцами. *о*-Кетоны, содержащие 9 и 10 атомов углерода в кольце, образуются лишь с ничтожными выходами даже при использовании техники высокого разбавления. Начиная с восьмиметиленовой боковой цепи постепенно возрастает выход *п*-кетонов (табл. 10).

Таблица 10

Выходы фениленалканонов

	Число метиленовых групп в боковой цепи												
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	15
Ориентация	*о*	*о*	*о*	*о*	—	—	*п*	*п*	*п*	*п*	*п*	*п*	*п*
Выход (%) в присутствии:													
$AlCl_3$	95	91	88	77	0	0	1	22	28	36	36	35	—
$AlBr_3$	—	—	—	84	2	1	5	—	—	—	—	56	75

Из рассмотрения модели *п*-кетона с октаметиленовым мостиком (рис. 13) следует, что содержащийся в нем цикл является наименьшим свободным от напряжения. Карбонильная группа (слева внизу) расположена перпендикулярно плоскости бензольного кольца, вследствие чего резонанс и поглощение света должны быть сведены к минимуму.

Путем сравнения коэффициентов экстинкции различных *о*-фенилен-алканонов Хьюсген установил, что бензольное ядро и кетогруппа копланарны при числе метиленовых групп в боковой цепи 2 или 3 (инданон-1, α-тетралон). В случае шестиметиленовой боковой цепи карбонильная группа из-за отталкивания атомов водорода располагается под углом 50—60° к бензольному кольцу. Окраска 2,4 - динитрофенилгидразонов *о*-кетонов I, содержащих от 3 до 5 метиленовых групп в боковой цепи, изменяется от темно-красной до желтой.

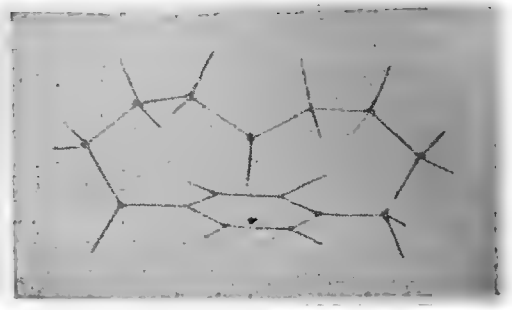
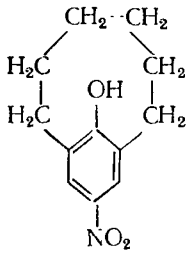
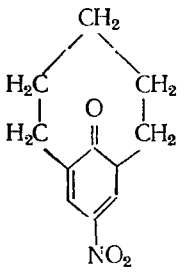


Рис. 13. *п*-Фенилен-1,9-нонанон-1.

Интересное различие в свойствах наблюдается для мета-циклических производных *п*-нитрофенола. Соединение I с мостиком из шести метиленовых групп обладает свойствами фенола, тогда как соединение II, имеющее мостик из пяти метиленовых групп, ведет себя подобно неароматическим кетонам.



I



II

15.30 Физические свойства. — У циклических соединений со средними кольцами физические свойства существенно отличаются от нормы. В то время как в ряду гомологических *н*-алканов с увеличением молекулярного веса происходит равномерное возрастание плотности и уменьшение молекулярной рефракции, у циклоалканов, начиная с C_6, плотность возрастает более быстро и, пройдя через максимум, снижается до уровня плотности высших *н*-алканов, а кривая молекулярной рефракции имеет точку перегиба. Фосетт и Харрис (1954) исследовали ряд сопряженных циклодиенов-1,3, полученных в основном аллильным бромированием циклоалкенов бромсукцинимидом с последующим дегидробромированием при помощи хинолина. Они обнаружили, что ультрафиолетовые спектры этих соединений сильно зависят от размера кольца, как это видно из приведенных ниже данных о положении полос поглощения:

Кольцо	C_5	C_6	C_7	C_8	C_9	C_{10}	C_{11}	C_{12}
$\lambda_{макс.}$, *ммк*	265	256	248	228	219,5	224	227,5	230

В этом ряду $\lambda_{макс.}$ уменьшается до минимума для C_9-диена, а затем возрастает до величины, характерной для алифатических диенов типа RCH=CH—CH=CHR (227 *ммк*).

Прецизионными калориметрическими измерениями установлено (табл. 11), что теплота сгорания в расчете на одну метиленовую группу увеличивается от C_6 до C_9, а затем уменьшается до первоначального уровня. Исходя из предположения, что высокое энергосодержание средних колец всецело обусловлено отталкиванием H : H, мы вычислили энергию напряжения на одну метиленовую группу. Эти величины, представленные в нижней строке табл. 11, были рассчитаны следующим путем. Молекула была ориентирована таким образом, чтобы трансаннулярные отталкивания H : H с α- и β-сторон взаимно уравновешивались, а сами эти атомы H были бы максимально удалены друг от друга. Затем были измерены расстояния для всех трансаннулярных, 1 : 2- и 1 : 3-взаимодействий и величины $\leqslant 2{,}90$ Å усреднены. Значения энергии напряжения на 1 *моль* и на одну метиленовую группу были далее рассчитаны по энергетическим эквивалентам, приведенным в табл. 5 (стр. 48). Поскольку найденные таким путем величины по своему порядку приемлемо совпадают с теплотами сгорания, представляется вероятным, что главным фактором неустойчивости является водород-водородное взаимодействие.

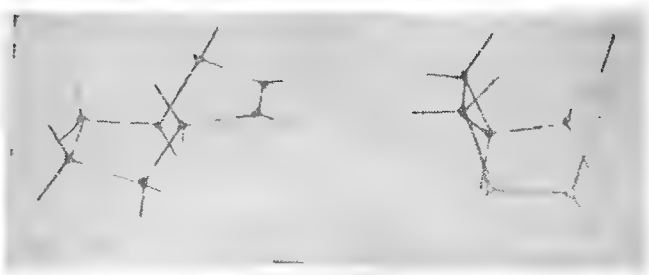
Таблица 11

Энергетические соотношения в ряду циклоалканов

Показатели	Число С-атомов в цикле							
	5	6	7	8	9	10	15	17
$-\Delta H$, *ккал*/CH_2	158,7	157,5	158,3	158,7	158,9	158,6	157,1	157,0
H : H-Взаимодействия:								
число	10	18	28	38	38	46	—	—
среднее расстояние, Å . .	2,29	2,49	2,47	2,51	2,47	2,47	—	—
средняя энергия, *ккал* .	2,02	1,06	1,14	1,00	1,14	1,14	—	—
Напряжение, *ккал*/CH_2	4,0	3,2	4,6	4,7	4,8	5,2	3,2	3,2

15.31 **Циклоалкены.** — Размер кольца оказывает интересное влияние на устойчивость и реакционную способность находящихся в этом кольце *цис*- и *транс*-двойных связей. Циклогексен и циклогептен известны только в *цис*-формах, но для циклоалкенов C_8—C_{12} полностью охарактеризованы и *цис*-, и *транс*-изомеры. Впервые существование таких изомеров показал Циглер (1950). Изучая катализируемую кислотами дегидратацию циклооктанола, Годшо (1927), Коулер (1939) и другие исследователи получили циклооктен с показателем преломления 1,4693. Однако до этого Вильштеттер и Вазер (1910) пиролизом гидроокиси циклооктилтриметиламмония получили циклооктен с $n_D^{20} = 1{,}4739$. Циглер подтвердил оба наблюдения и обнаружил, что продукт гофмановского расщепления неустойчив и легко изомеризуется кислотами в углеводород с более низким показателем преломления. Он показал также, что устойчивый и неустойчивый изомеры представляют собой соответственно *цис*- и *транс*-циклооктены. При обеих реакциях отщепления первоначально образуется неустойчивая *транс*-форма циклооктена, но в условиях кислотной дегидратации она затем изомеризуется в *цис*-изомер. В качестве первичного продукта *цис*-циклоок-

тен получается при частичном гидрировании циклооктатетраена-1,3,5,7, а также при восстановлении циклооктадиена-1,3 литием и метиланилином (этот восстановитель гидрирует сопряженные диены, но не затрагивает изолированных двойных связей).



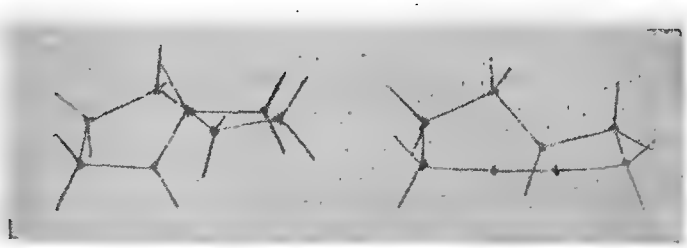
а *б*

Рис. 14. *цис*-Циклооктен.

Методика, использованная Коупом для получения очень чистых препаратов изомерных циклоалкенов, описана в разделе 6.15.

Как видно из модели *цис*-циклооктена (рис. 14), молекула этого соединения очень гибка и подвижна, подобно циклогексану в конформации ванны, и легко переходит из формы кресла *а* в форму ванны *б*. Каждая из этих «правильных» форм дестабилизована несколькими сильными взаимодействиями H : H, и, вероятно, в действительности молекула принимает промежуточную, «неправильную» конформацию.

Модель *транс*-циклооктена (рис. 15,*а*) очень жестка и может быть построена только с небольшим искажением валентных углов. В случае же циклооктина (рис. 15,*б*) жесткость молекулы и искривление связей настолько очевидны, что само существование этого вещества кажется удивительным (о его получении по реакции Курциуса см. 6.5).



а *б*

Рис. 15. *а*—*транс*-Циклооктен; *б*—циклооктин.

Вычисления взаимодействий H : H у циклоалкенов недостаточно для оценки энергии напряжения, так как некоторые трансаннулярные атомы углерода очень сближены и отталкивание C : C существенно увеличивает неустойчивость молекулы. Действительно, уже у алифатических олефинов типа $—CH_2—CH=CH—CH_2—$ отталкивание метиленовых групп дестабилизует *цис*-форму приблизительно на 1 *ккал*, а у *цис*-ди-*трет*-бутилэтилена энергия этого отталкивания достигает 35,5 *ккал*.

Определение Тернером теплоты гидрирования (табл. 12) показывают, что присутствие в восьмичленном кольце *транс*-двойной связи сопряжено с сильным напряжением. Разность теплот гидрирования *цис*- и *транс*-циклооктена составляет 9,3 *ккал*, что является наибольшей из наблюдавшихся до сих пор величин для любых *цис-транс*-изомеров. Приведенные в табл. 12 данные о парах C_9 и C_{10} указывают, что здесь *цис*-изомеры тоже являются более устойчивыми (Δ=2,9 и 3,6 *ккал/моль*). Однако при переходе к очень большим кольцам исчезают все несвязанные взаимодействия, кроме тех, которые имеются у алифатических олефинов, и восстанавливается обычный порядок устойчивости, т. е. *транс*>*цис*.

Таблица 12

Энергетические соотношения для циклоалкенов

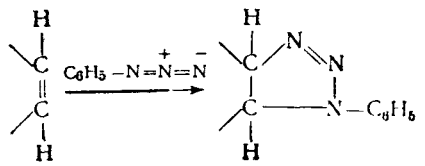
Циклоалкены	Теплота гидрирования (в CH_3COOH, 25 °С) *ккал/моль**	*Транс* → *цис*-изомеризация (в уксусной кислоте при 100,4 °С)**			
		свободная энергия *ккал/моль*	энтальпия *ккал/моль*	энтропия *ккал/моль*	равновесие *цис/транс*
цис-C_6	27,10	—	—	—	—
цис-C_7	25,85	—	—	—	—
цис-C_8	22,98	—	—	—	—
транс-C_8	32,24				
цис-C_9	23,62	—4,04	—2,9	3,0	232
транс-C_9	26,49				
цис-C_{10}	20,67	—1,86	—3,6	—4,7	12,2
транс-C_{10}	24,01				
цис-C_{11}	—	0,67	0,12	—1,5	0,406
транс-C_{11}	—				
цис-C_{12}	—	0,49	—0,41	—2,4	0,517
транс-C_{12}	—				

* По данным Тернера и Мидора (1957).

** По данным Коупа, П. Мура и У. Мура (1960).

Исследования Коупа по обратимой *цис-транс*-изомеризации (табл. 12) показали, что поворотным пунктом является циклоалкен C_{11}. Циклические *цис*-олефины C_9 и C_{10}, в согласии с термохимическими данными, термодинамически более устойчивы, чем их *транс*-изомеры. Удивительно, однако, что уменьшение энтальпии при изомеризации *транс*-циклодецена в *цис*-изомер (ΔH=—3,6 *ккал/моль*) больше, чем при *транс*→*цис*-изомеризации циклононена (ΔH=—2,9 *ккал/моль*), в особенности, если принять во внимание соответствующие изменения энтропии.

Величина кольца влияет также на скорость реакции. Циглер нашел, что для характеристики жидких циклоалкенов может быть с успехом использована реакция с фенилазидом в эфире:



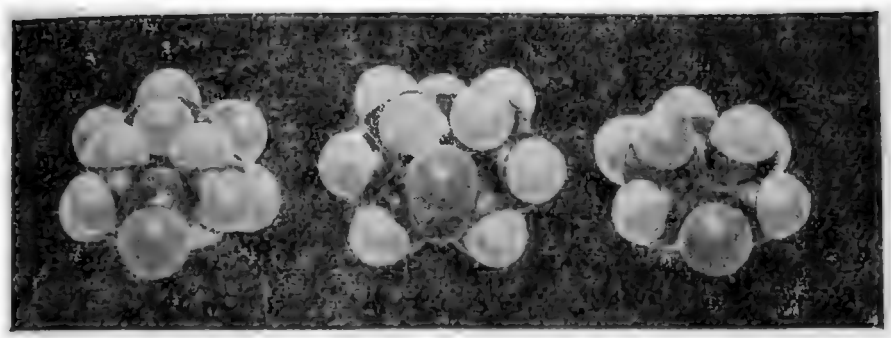
Так, *цис-* и *транс*-циклооктены образуют с этим реагентом кристаллические продукты присоединения, имеющие температуру плавления соответственно 87 и 111 °С.

Для *транс*-циклоалкенов относительные скорости этой реакции приблизительно следующие (Циглер, 1954):

C_8—20 000
C_9—2000
C_{10}—10
C_{11}—1

Циклооктанон не образует бисульфитного производного (см. 12.47), а циклодеканон не присоединяет цианистого водорода.

Стюартовские модели (рис. 16) показывают, что карбонильная группа циклооктанона в конформации *а* экранирована не больше, чем

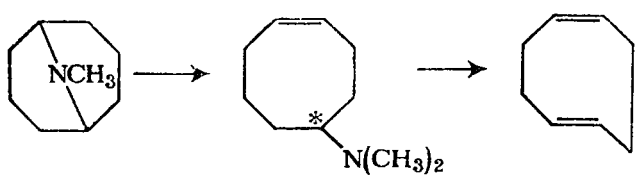


а *в*

Рис. 16. Циклооктанон (конформации *а* и *б*) и циклогексанон (*в*).

у циклогексанона 16 *в* однако отталкивание несвязанных атомов может вызвать переход молекулы циклооктанона в пространственно более затрудненную конформацию, например 16 *б*.

15.31а Оптическая активность енов и диенов. — В 1905 г. Вильштеттер показал, что N-метилгранатанин I в результате двух последовательных гофмановских расщеплений дает лабильный 1,5-циклооктадиен III, обладающий ярко выраженной склонностью к димеризации и полимеризации:

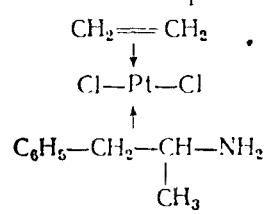


I II III

Позднее Циглер (1954) разработал эффективный метод непрерывной термической димеризации бутадиена в *цис-цис*-циклооктадиен-1,5 и установил, что этот углеводород устойчив и отличается от описанного Вильштеттером соединения, которое очень активно в реакциях присоединения фенилазида, диазометана и дифенилдиазометана. Циглер считал вероятной для этого лабильного диена *транс-транс*-конфигурацию,

но Коуп (1962) привел несомненное доказательство *цис-транс*-конфигурации. Он установил, что продукт первого гофмановского расщепления (II) является 1-диметиламино-*цис*-циклооктеном-4, который получается также из *п*-бромбензолсульфоната циклооктен-4-ола-1 и диметиламина. *Цис* → *транс*-изомеризация промежуточного соединения II вряд ли могла произойти при втором гофмановском расщеплении, так как в восьмичленном кольце более устойчивой является *цис*-двойная связь (см. выше). Поэтому для лабильного диена возможна только одна структура, а именно: *цис-транс*-циклооктадиена-1,5 (III). Промежуточный амин II был разделен на антиподы путем кристаллизации его (+)-10-камфорсульфокислых солей из диизобутилкетона, а оптически активные амины были превращены в подметилаты с $[\alpha]_D = -14{,}9°$ и $+14{,}3°$ и в четвертичные основания. При гофмановском расщеплении (+)-основание дало (+)-*цис-транс*-циклооктадиен-1,5 с $[\alpha]_D = +121{,}3°$, а из (—)-основания образовался его энантиомер с $[\alpha]_D = -120{,}5°$. В этих углеводородах со средними кольцами жесткая циклическая система и водородное взаимодействие препятствуют вращению *транс*-группировки —CH=CH— по отношению к остальному кольцу и таким образом предотвращают рацемизацию.

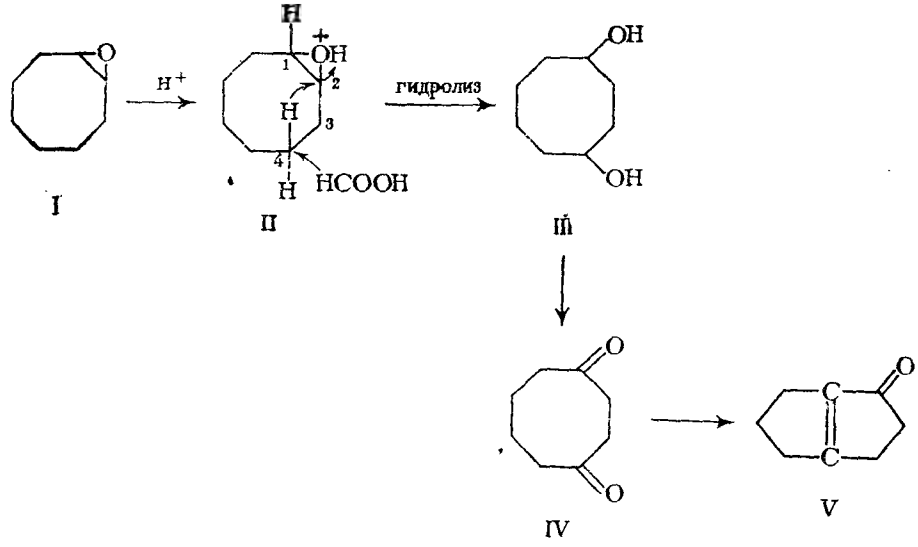
Разделение на антиподы этого же диена и *транс*-циклооктена было осуществлено новым методом при помощи комплекса хлористой платины с этиленом и (+)-1-фенил-2-аминопропаном:



Замена в этом комплексе этилена на (±)-*транс*-циклооктен дала смесь диастереоизомерных комплексов, которые были разделены фракционной кристаллизацией при —20 °C (при комнатной температуре они представляют собой жидкости). Действием на один из этих комплексов цианистым калием был выделен свободный углеводород с $[\alpha]_D = -411°$.

15.32 Трансаннулярные реакции. — В 1952 г. Коуп и Прелог обнаружили, что некоторые реакции C_8—C_{11}-циклических соединений протекают аномально. Занимаясь синтезом *цис-* и *транс*-циклооктандиолов-1,2, Коуп, как и ожидал, получил первое из этих соединений окислением *цис*-циклооктена четырехокисью осмия в присутствии перекиси водорода или хлорноватокислого натрия. Реакция же *цис*-циклооктена с надмуравьиной кислотой, которая является обычным реагентом для получения *транс*-диолов (путем образования и диаксиального раскрытия эпоксидов), привела к смеси приблизительно равных частей двух диолов. Один из них, являющийся *транс*-циклооктандиолом-1,2 (что было доказано его количественным титрованием иодной кислотой при комнатной температуре и окислением перманганатом до пробковой кислоты), был выделен в результате обработки смеси ацетоном и безводным сульфатом меди с последующей отгонкой ацетонида *транс*-диола от менее летучего диола, остающегося в остатке. Второй диол, кристаллизующийся из этилацетата в виде игл с т. пл. 86 °C, был получен также наряду с *транс*-циклооктандиолом-1,2 при действии муравьиной кислоты на специально приготовленный оксид I и последующем омылении первоначально образовавшегося формиата. Этот ано-

мальный диол образует диацетат, а при окислении по Оппенауеру дает дикетон и, следовательно, представляет собой дивторичный спирт. В то же время он не является вицинальным гликолем, так как не реагирует с иодной кислотой и с ацетоном. При окислении его перманганатом получаются щавелевая и адипиновая кислоты, что свидетельствует о присутствии углеродных цепей C—C—C—C—C—C и C—C и согласуется с формулой III. Наличие неизмененного углеродного склета было доказано пиролизом до смеси диенов, при гидрировании которой образовался циклооктан. Наконец, тот факт, что продукт III действительно представляет собой циклооктандиол-1,4, был доказан внутримолекулярной альдолизацией дикетона IV под действием серной кислоты с образованием известного бициклокетона V (жидкость), выделенного перегонкой с паром и идентифицированного в виде семикарбазона (т. пл. 238 °C):



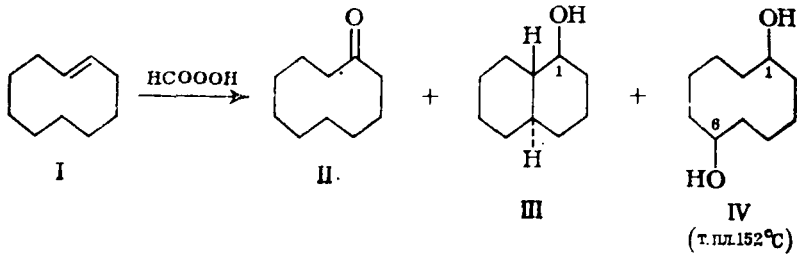
I II III IV V

Согласно Коупу, образование диола III объясняется тем, что атом водорода при C_4 в восьмичленном цикле пространственно сближен с 1,2-окисным кольцом и участвует в реакции замещения, приводящей к раскрытию этого кольца. Можно предполагать, что реакция протекает путем 4 → 2-сдвига гидридного иона в протонированном оксиде II с одновременной атакой молекулой растворителя образующегося C_4-карбониевого иона. Этот эффект сближенности, или трансаннулярный эффект, по-видимому, обусловлен особой конформацией средних колец. В более поздней работе Коупа и его сотрудников (1960) было показано, что при сольволизе оксида I муравьиной кислотой получаются помимо *цис*-циклооктандиола-1,4 (III) также два других аномальных продукта — циклооктен-3-ол-1 и циклооктен-4-ол-1. Исследования с оксидом I, меченным дейтерием по C_5 и C_6, позволили установить, что циклооктандиол III образуется на 61% путем 1,5-гидридного сдвига и на 39% путем 1,3-гидридного сдвига, тогда как циклооктен-3-ол-1 получается почти полностью в результате 1,5-сдвига (94%) и лишь в небольшой степени (6%) путем 1,3-сдвига гидридного иона.

В то время как *цис*-циклогептен и *цис*- и *транс*-циклододецены при окислении надмуравьиной кислотой реагируют нормально, циклоалкены C_9, C_{10} и C_{11} образуют главным образом аномальные продукты.

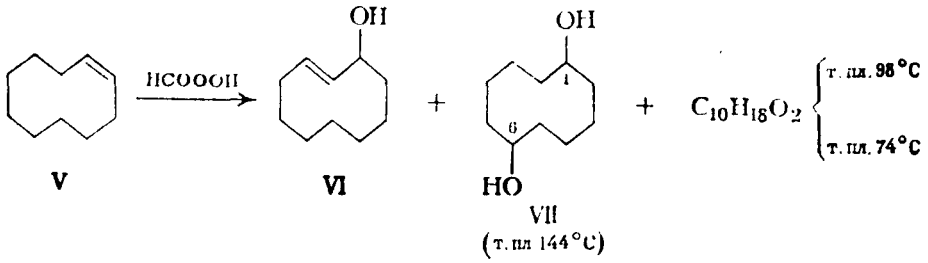
транс-Циклодецен I дает сложную смесь, из которой хроматографически были выделены пять веществ: циклодеканон II, *транс*-α-дека-

лол III, циклодекандиол-1,6 (IV), образующийся, по-видимому, в результате трансаннулярной реакции, аналогичной описанной выше



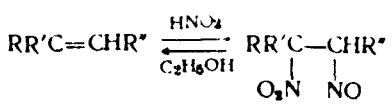
и два продукта (т. пл. 98 и 63 °С), имеющие состав бициклических диолов $C_{10}H_{18}O_2$.

цис-Циклодецен V при окислении дает аллильный спирт VI и 1,6-диол VII, стереоизомерный диолу IV, а также два изомера состава $C_{10}H_{18}O_2$, один из которых (т. пл. 98 °С) идентичен продукту окисления *транс*-циклодецена I:

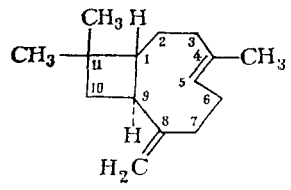


Эффект сближенности играет роль и при надкислотном окислении циклононена, поскольку при этой реакции были выделены два стереоизомерных 1,5-диола.

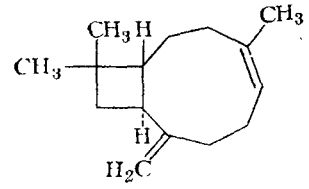
Сравнение скоростей реакций циклононенов и циклооктенов с надкислотами показывает, что *транс*-двойная связь реагирует легче, чем *цис*-, и, следовательно, является более напряженной. Это наблюдение помогло выяснить конфигурацию кариофиллена — углеводорода, содержащегося в эфирном масле гвоздики. В ранних работах (1834—1888) было найдено, что кариофиллен отвечает формуле $C_{15}H_{24}$, содержит две двойные связи и, следовательно, является бициклом. В результате окислительных расщеплений, проведенных в нескольких лабораториях, было установлено присутствие четырехчленного кольца, конденсированного с девятичленным в углеродный скелет, построенный из трех изопреновых остатков, соединенных «головой к хвосту». Было также найдено, что большее кольцо содержит одну экзоциклическую метиленовую группу ($=CH_2$) и одну эндоциклическую двойную связь, конфигурация которой оставалась неизвестной. Кариофиллен легко претерпевает изомеризацию и циклизацию, что свидетельствует о напряженности его молекулы. Он присоединяет азотистую кислоту с образованием вещества прекрасного синего цвета, которое при действии спирта разлагается с выделением углеводорода, являющегося, однако, изомером исходного — изокариофилленом:



Бартон (1953) установил, что кариофиллен реагирует с надкислотами легче, чем изокариофиллен, и на этом основании предложил для первого из них *транс*-, а для второго *цис*-конфигурацию:

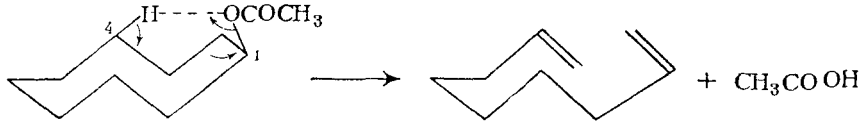


кариофиллен

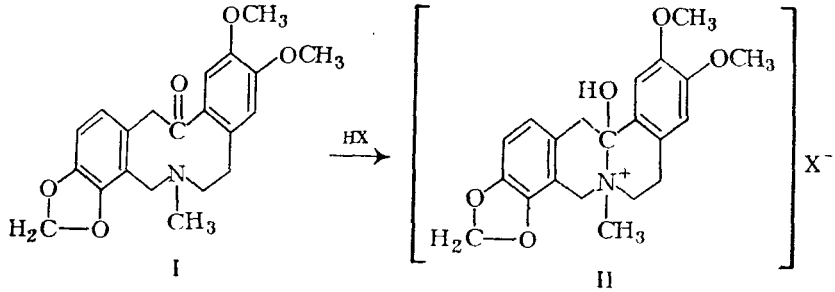


изокариофиллен

Аномальные реакции другого типа наблюдал Бломквист (1955) при пиролизе циклононилацетата. Наряду с циклононеном (25%) при этом в качестве главного продукта (70%) получался диен с открытой цепью — нонадиен-1,8. Бломквист интерпретировал образование этого диена как трансаннулярное 1,4-отщепление уксусной кислоты, протекающее через шестичленное переходное состояние:



Робинсон высказал предположение, что трансаннулярным взаимодействием объясняется также отсутствие карбонильной полосы в ИК-спектрах некоторых солей алкалоида криптопина I, и предположил, что эти соли имеют строение II:

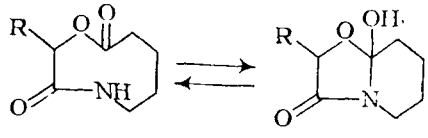


I II

Леонард (1954—1955) широко исследовал трансаннулярный эффект на более простых соединениях сходного типа и установил, что внутримолекулярное связывание заметно проявляется только в C_9- и C_{10}-кольцах, но исчезает, начиная с кольца C_{11}; оно уменьшается с увеличением размера N-алкильных групп и зависит от относительного расположения третичного атома азота и карбонильной группы*.

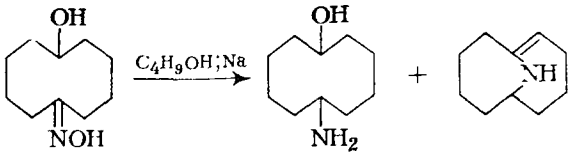
Коуп (1955), изучая восстановление оксима циклодеканол-1-она-6, обнаружил трансаннулярный эффект другого типа. Он нашел, что при

* Наличие у циклолов трансаннулярного взаимодействия типа:



было подтверждено методом масс-спектрометрического осколочного анализа (Вульфсон, Зарицкий, Пучков, Антонов, Шкроб, Шемякин, 1963).—*Прим. ред.*

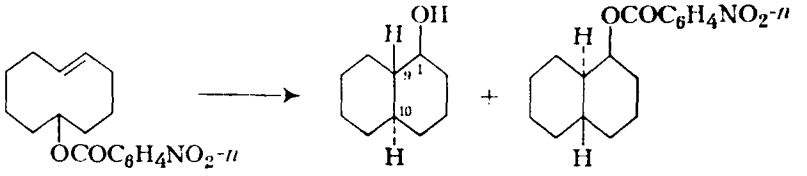
каталитическом гидрировании оксима I и в особенности при его химическом восстановлении (натрием в бутаноле) наряду с аминоспиртом II, получающимся как в *цис*-, так и в *транс*-форме, образуется также заметное количество амина III:



I II (72%) III (24%)

Гидрированием этого амина было доказано, что он содержит одну двойную связь, положение которой было установлено по появлению в УФ-спектре полосы поглощения при 226 *ммк*, характерной для виниламинов. Это было также подтверждено данными ИК-спектроскопии. Образование нерастворимого в щелочи бензолсульфонильного производного подтверждает, что амин является вторичным, а течение гофмановского расщепления свидетельствует о его циклическом строении. Считают, что образование амина III обусловлено пространственной сближенностью двух функциональных групп в оксиоксиме I.

Двойная связь в эфире IV (*п*-нитробензоат *транс*-циклодецен-5-ола-1) принимает трансаннулярное участие в реакциях, протекающих через карбониевые ионы, что проявляется в сильном повышении реакционной способности и образовании бициклических продуктов (Гоуринг[1], 1960). При сольволизе эфира IV в 90%-ном ацетоне при 120 °С образуется главным образом *транс*-декалол-1β (V), стереохимия которого выяснена Даубеном[2] (1954), и наряду с ним продукт внутримолекулярной перегруппировки VI:

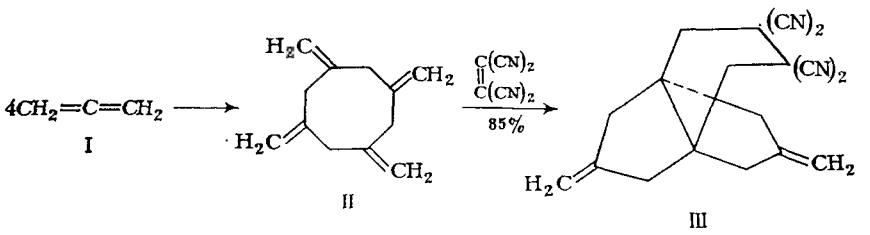


IV V VI

Бенсон и Линдсей (1959) обнаружили, что аллен I под каталитическим влиянием дикарбонила *бис*-(трифенилфосфит)-никеля превращается в тетрамер, имеющий строение 1,3,5,7-тетраметиленциклооктана II. Как показало изучение моделей этого соединения, в одной из его конформаций противоположные двойные связи попарно параллельны, причем расстояние между ними составляет лишь около 2,7 Å. Вследствие этого возможно достаточно сильное взаимодействие π-орбит, вызывающее повышение реакционной способности соединения. Действительно, Уильямс и Бенсон установили (1962), что этот углеводород при конденсации с тетрацианэтиленом в тетрагидрофуране претерпевает трансаннулярную реакцию с образованием аддукта III:

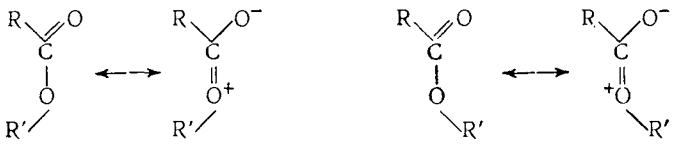
[1] Харлан Л. Гоуринг; родился в 1921 г. в Мак-Ферране (штат Канзас, США); доктор философии университета в Колорадо (ученик Кристола).

[2] Уильям Г. Даубен; родился в 1919 г. в Колумбусе (штат Огайо, США); доктор философии Гарвардского университета (ученик Линстеда).

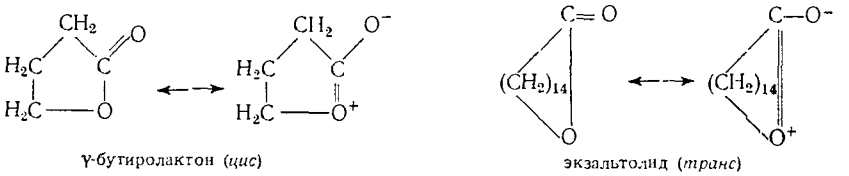


Прелог и его сотрудники (1962) изучили трансаннулярное течение ацетолиза циклононилтозилата до *цис*- и *транс*-циклононена и циклононанола. Для этого они исходили из вещества, меченного ^{14}C, и определяли распределение радиоактивности в продуктах реакции. Результаты были интерпретированы на основании данных о конформации циклононанового кольца, полученных при помощи рентгеноструктурного анализа (Дунитц, 1960). Оказалось, что ацетолиз циклононилтозилата является реакцией первого порядка и протекает в 270 раз быстрее, чем ацетолиз циклогексилтозилата, но вдвое медленнее, чем ацетолиз циклодецилтозилата.

15.33 Лактоны и лактамы. — Хьюсген (1951—1956) обратил внимание на то, что у обычных сложных эфиров вследствие резонанса с предельной биполярной структурой связь C—O частично имеет характер двойной связи; это приводит к выплощению сложноэфирной группировки и делает возможным существование *цис*- и *транс*-форм:

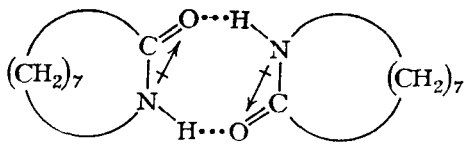


Предпочтительной конфигурацией должна являться *транс*-, поскольку она имеет более низкий дипольный момент; поэтому все ациклические сложные эфиры являются *транс*-соединениями. γ-Бутиролактон из-за наличия пятичленного кольца вынужден существовать в энергетически более богатой *цис*-конфигурации, и поэтому он омыляется в 10^4 раза быстрее, чем сложные эфиры с открытой цепью. Высшие же лактоны, например экзальтолид, могут принимать более устойчивую *транс*-конфигурацию:

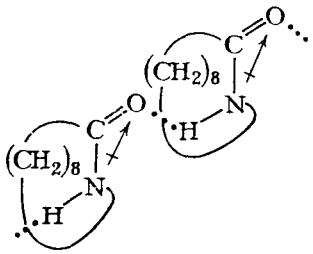


Связь C—N в амидах тоже частично имеет характер двойной связи, благодаря чему возникают *цис*- и *транс*-структуры, которые можно различить путем измерения электрической проницаемости в бензольном растворе при переменной концентрации. *цис*-Лактам, подобно ациклическому амиду, образует за счет водородных связей димер, в котором два электрических момента (стрелки в формуле) взаимно уравновеши-

ваются; при повышении концентрации увеличивается ассоциация молекул и в случае *цис*-лактама происходит резкое уменьшение электрической проницаемости; *транс*-лактам, напротив, может образовать только линейный ассоциат, в котором электрические моменты аддитивно суммируются, и поэтому электрическая проницаемость в бензольном растворе увеличивается с повышением концентрации:



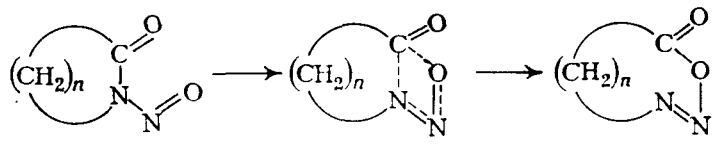
цис-лактам



транс-лактам

Лактамы с девятью и меньшим числом углеродных атомов имеют *цис*-конфигурацию, а лактамы с 10—19-членными кольцами — *транс*-конфигурацию.

Нитрозолактамы при растворении в органическом растворителе самопроизвольно разлагаются с выделением азота. Как показали исследования Хьюсгена (1949—1951) и Де Тара[1] (1951), стадией, определяющей скорость этой реакции, является миграция ацильного остатка через циклическое переходное состояние с образованием диазоэфира:



нитрозолактам — диазоэфир

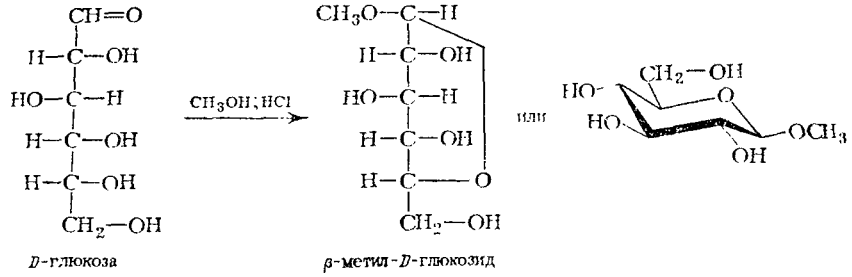
Диазоэфир быстро разлагается с выделением азота и образованием полиэфира.

По данным Хьюсгена, скорость реакции возрастает при увеличении размеров *цис*-кольца и достигает максимума при $n=7$ (девятичленное кольцо), а затем (при $n=8,9$) снижается до уровня, характерного для ациклических *транс*-нитрозамидов. Ниже приведены данные Хьюсгена о скорости изомеризации циклических нитрозолактамов:

Число метиленовых групп n	$k \cdot 10^7$ (при 40 °С) $сек^{-1}$	Число метиленовых групп n	$k \cdot 10^7$ (при 40 °С) $сек^{-1}$
3	0,0003	7	57 500
4	0,65	8	443
5	1 540	9	157
6	24 200		

15.34 Величина окисных колец и их устойчивость. — Поведение кислот ряда сахаров показывает, что если возможно замыкание как пяти-, так и шестичленного лактонного кольца, то предпочтительно образуется γ-лактон. Но вместе с тем *D*-глюкоза при взаимодействии с метанолом в присутствии кислых катализаторов образует циклический β-метил-*D*-глюкозид, кольцо которого является шести-, а не пятичленным:

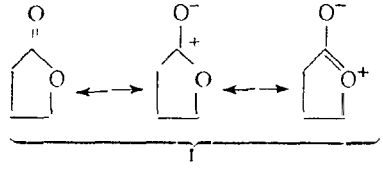
[1] ДеЛос Ф. ДеТар; родился в 1920 г. в Канзас-Сити (США); доктор философии университета в Пенсильвании (ученик Кармака).



D-глюкоза *β*-метил-*D*-глюкозид

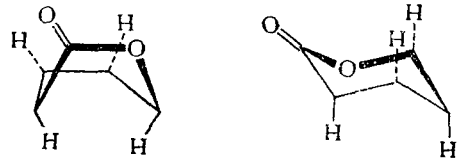
Другие сахара также реагируют с образованием пиранозидов (шестичленное кольцо), а не менее устойчивых пятичленных фуранозидов. Однако некоторые представители фуранозидов являются природными соединениями; в частности, многие спирты и фенолы встречаются в природе в виде производных циклической формы глюкозы, так называемых глюкозидов (общее название соединений этого типа — гликозиды).

Почему кислоты ряда сахаров предпочтительно образуют пятичленные лактоны, в то время как сами сахара образуют шестичленные окиси? Поскольку у карбоциклических соединений шестичленные кольца более устойчивы, чем пятичленные, аномальным представляется положение с лактонами. Одно из возможных объяснений этого явления заключается в следующем. γ-Лактоны имеют почти плоское кольцо и поэтому стабилизованы резонансом (структуры I)



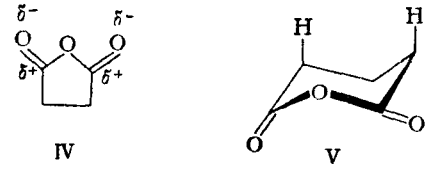
I

тогда как δ-лактоны должны существовать либо в конформации кресла II, в которой система O—C=O непланарна и не стабилизована в сравнимой степени, либо в форме ванны III, которая допускает резонанс, но дестабилизована двумя сильными H : H-отталкиваниями.



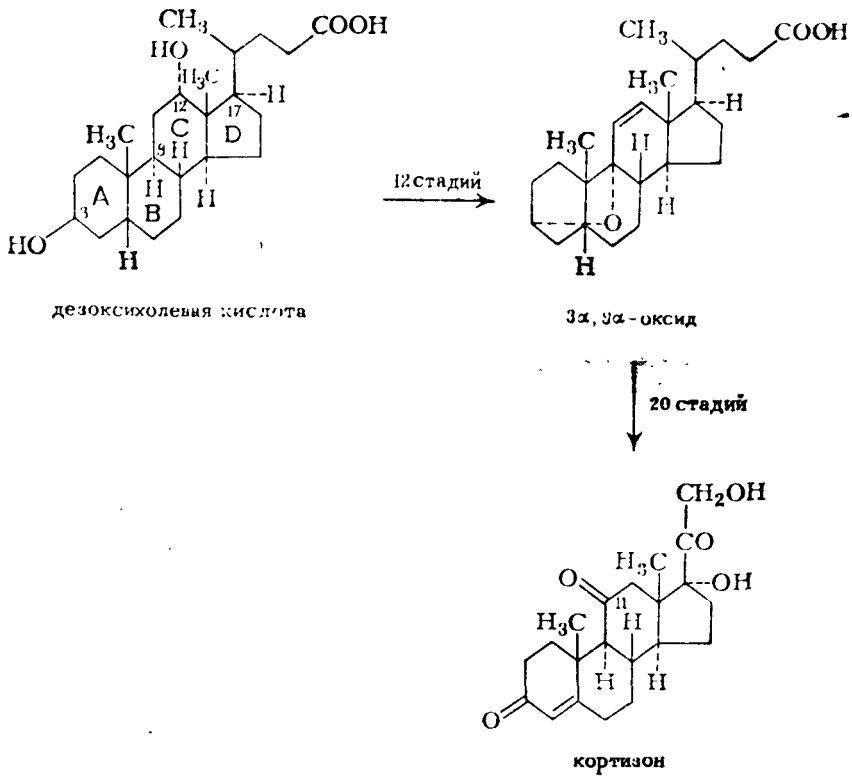
II III

В циклических ангидридах любого размера кольцевой атом кислорода фиксирован в пространстве вследствие появления на нем частичного положительного заряда под влиянием соседних поляризованных карбонильных групп. Наблюдаемая бóльшая скорость циклизации глутаровой кислоты по сравнению с янтарной (см. 15.20) обусловлена различием в пространственном напряжении: в молекуле IV имеется два H : H-взаимодействия (на расстоянии 2,3 Å), тогда как в молекуле V — только одно (на расстоянии 2,5 Å):



IV V

15.35 **Кортизон.** — Из 43 или даже бо́льшего числа стероидов, выделенных из коркового слоя надпочечных желез, наиболее важными являются гормоны кортизон (11-кетон) и соответствующий ему 11β-спирт—кортизол. Эти соединения были выделены в период 1936—1943 гг. исследовательскими группами Рейхштейна[1], Кендалла и Винтерштейнера[2]. Оба гормона чрезвычайно трудно доступны — из 500 *кг* надпочечников крупного рогатого скота получается всего 95—240 *мг* кортизона и 38—42 *мг* кортизола, однако при помощи микрометодов расщепления и идентификации удалось выяснить их строение и стереохимию. Предварительные биологические испытания, проведенные с имевшимися в то время ничтожными количествами вещества, показали наличие физиологической активности различного типа, однако какого-либо многообещающего применения этих гормонов в медицинской практике не было предложено. В 1942 г. объединенная группа американских лабораторий, финансируемая Национальным Исследовательским Советом, приступила к изысканию метода синтеза кортизона в количестве, необходимом для достаточно надежного исследования его возможного применения в медицине. В конце концов такой путь был найден. Получаемая из бычьей желчи дезоксихолевая кислота была превращена через открытый Кендаллом 3α,9α-оксид (в общей сложности в 32 стадии) в вещество, идентичное природному кортизону:



дезоксихолевая кислота

3α, 9α-оксид

кортизон

[1] Тадеуш Рейхштейн; родился в 1897 г. в Влоцлавеке (Польша); доктор философии Высшей технической школы в Цюрихе (ученик Штаудингера); лауреат Нобелевской премии 1950 г.

[2] Оскар Винтерштейнер; родился в 1898 г. в Бруке (Австрия); доктор философии университета в Граце (ученик Прегля).

Для этого потребовалось переместить кислородную функцию от углерода 12 к углероду 11, осуществить деградацию боковой цепи, ввести гидроксильную группу в положение 17α и создать α,β-ненасыщенную кетонную группировку в кольце А.

Некоторые стадии этого процесса, разработанного американскими исследователями, были видоизменены и улучшены группой Рейхштейна и сотрудниками фирмы Циба в Базеле. В 1946 г. небольшая экспериментальная группа фирмы Мерк предприняла лабораторное производство кортизона. За три года ею было переработано 580 *кг* дезоксихолевой кислоты. Работа постоянно подстегивалась энтузиазмом первооткрывателя кортизона Кендалла, проводившего в это время испытания в клинике Майо. Благодаря ряду усовершенствований было получено 938 *г* ацетата кортизона — приблизительно в десять раз больше, чем ожидалось первоначально.

Ранее клиницисты заметили, что у женщин, страдающих ревматоидным артритом, симптомы заболевания часто исчезают во время беременности. Ревматолог Хенч из клиники Майо в 1929 г. обратил внимание, что ревматизм иногда проходит при приступах желтухи. Поскольку было известно, что стероидный гормон прогестерон благотворно влияет на течение беременности, но не оказывает действия на артриты, Хенч предположил, что при желтухе и во время беременности в крови появляется какой-то другой стероидный гормон, действующий на артриты. Первая партия кортизона для клинического применения поступила в клинику Майо в мае 1948 г., а в апреле 1949 г. Хенч и Кендалл сообщили о потрясающем успехе лечения этим веществом ревматоидных артритов.

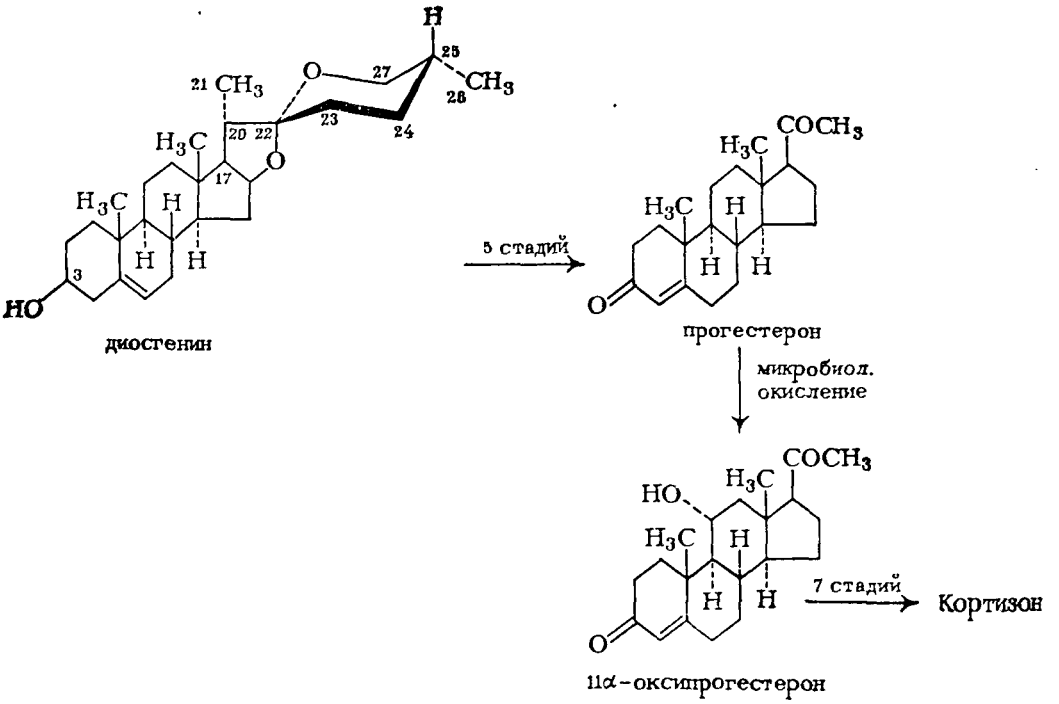
Еще до этого официального сообщения фирма Мерк взялась за небывалую по трудности задачу — наладить крупномасштабное производство кортизона путем многостадийного процесса, в котором применяются дорогостоящие реагенты:

Озон	Бромсукцинимид
OsO_4	2,4-Динитрофенилгидразин
C_6H_5MgBr	Семикарбазид

Требовалось строго соблюдать условия реакции; конечный продукт чувствителен к различным воздействиям. Тем не менее уже в конце 1949 г. кортизон был выпущен в ограниченном количестве по цене 200 долларов за 1 *г*, а к 1951 г. благодаря непрерывному усовершенствованию процесса его цена была снижена до 10 долларов за 1 *г*.

В 1952 г. Апджон Компани объявила о неожиданном новом пути получения гормонов коры надпочечников. Специально занимаясь поисками почвенного микроорганизма, способного гидроксилировать стероиды в положение 11, группа Петерсона обнаружила, что культура *Rhizopus arrhizus*, попавшая из воздуха в чашку с агаром, стоявшую на подоконнике, превращает прогестерон в 11α-оксипрогестерон с выходом 50%. Применяя другие микроорганизмы, удалось затем повысить выходы до 90%, а в результате последующих исследований в ряде лабораторий были также найдены способы микробиологического гидроксилирования в любое из 17 положений стероидной молекулы. Дальнейшее превращение 11α-оксипрогестерона в кортизон может быть осуществлено химическим путем в семь стадий.

Кроме того, было найдено, что гормон беременности прогестерон может быть получен из стероидного сапогенина диосгенина, выделенного Цукамото (1936) из японского вида диоскореи:



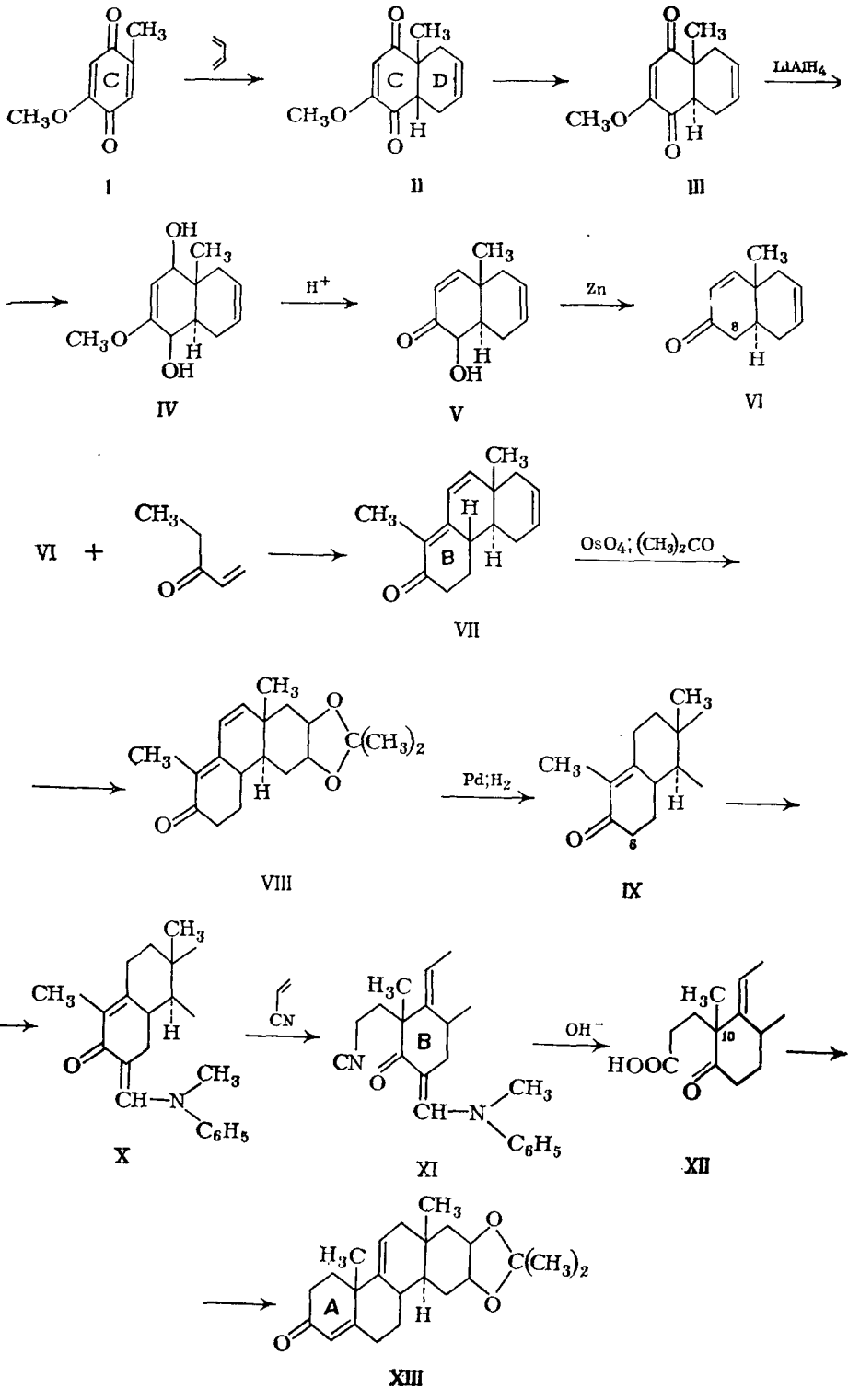
В 1940 г. Маркер применил к диосгенину общий метод деградации боковой цепи и получил прогестерон, выход которого был впоследствии поднят выше 60%. Затем Маркер обследовал ряд ботанических коллекций Южных Штатов и Мексики, открыл двенадцать новых сапогенинов и обнаружил, что мексиканский вид диоскореи, известный под названием *Cabeza de negro*, содержит очень много диосгенина. Основанная вскоре фирма «Синтекс» уже через несколько лет выпустила в продажу прогестерон по цене 80 долларов за 1 *г*.

В дальнейшем было найдено (1949), что токсичный сапонин из диоскореи, применявшийся мексиканскими индейцами в качестве яда для рыб, является гликозидом диосгенина и из него получается в 3—10 раз больше диосгенина, чем *из Cabeza de negro*. Богатый источник сырья и усовершенствования процесса позволили снизить цену на прогестерон до 1,75 доллара за 1 *г*.

Для неполных синтезов кортизона в качестве сырья применяются вещества, имеющие готовую тетрациклическую стероидную структуру и нужную стереохимию всех асимметрических центров. Осуществление полных синтезов, напротив, требует построения некоторых или всех колец, контролирования пространственного течения каждой реакции и разделения на антиподы предпочтительно на ранних стадиях процесса. В трех полных синтезах кортизона использовалось несколько остроумных методов построения колец. Первый синтез был описан в 1951 г. Вудвордом[1] с сотрудниками (см. схему на стр. 99).

На первой стадии присоединением бутадиена к 4-метокси-2,5-*толухинону* I был получен *цис*-аддукт II, который через енолят изомеризовался в *транс*-изомер III. В результате восстановления III алюмогидридом лития образовался метиловый эфир ентриола IV, кислотным гидролизом которого был получен соответствующий β-оксикетон, дегидрати-

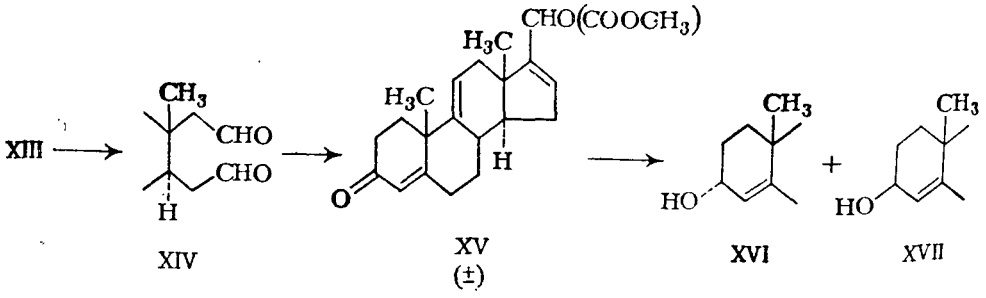
[1] Роберт Б. Вудворд; родился в 1917 г. в Бостоне (США); доктор *философии* Массачусетского технологического института; лауреат Нобелевской премии 1965 г.


I
II
III
IV
V
VI
VII
VIII
IX
X
XI
XII
XIII
LiAlH4
H+
Zn
OsO4; (CH3)2CO
Pd;H2
OH−
CN

рующийся до кетола V. При восстановлении ацетата этого кетола цинком в кипящем ксилоле или в уксусном ангидриде отщепляется ацетоксильная группа и образуется бициклический кетон VI.

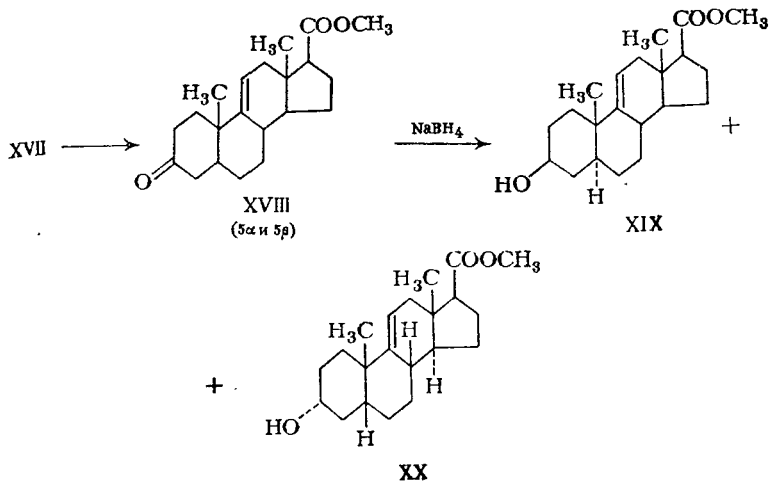
Для построения кольца B был использован метод, разработанный Шанком и Уайлдсом. Сначала было проведено формилирование в положение 8 (по нумерации, принятой для стероидов), затем присоединение этилвинилкетона и циклизация под действием едкого кали в диоксане, сопровождающаяся отщеплением формильной группы, в результате чего с хорошим выходом был получен индивидуальный трициклический кетон VII требуемой конфигурации. Двойная связь будущего кольца D была защищена путем гидроксилирования осмиевым ангидридом и превращения в ацетонид VIII, а γ,δ-двойная связь — избирательно прогидрирована с образованием соединения IX. Положение 6 было затем блокировано метиланилинометиленовой группой и полученное вещество X конденсацией с акрилонитрилом в присутствии тритона B превращено в нитрил XI. При щелочном гидролизе этого нитрила произошло также удаление защитной группы и образовалась кетокислота XII наряду с ее C_{10}-эпимером. Получение Δ^4-3-кетона XIII из кетокислоты XII было осуществлено путем превращения в еноллактон, реакции с иодистым метилмагнием и циклизации (метод Тернера).

Для сужения кольца D ацетонид XIII был гидролизован в кислой среде до *цис*-гликоля и окислен иодной кислотой до диальдегида XIV; последний в присутствии уксуснокислого пиперидина в качестве катализатора циклизовался в ненасыщенный альдегид XV, который окислением и этерификацией был превращен в соответствующий сложный кетоэфир. Разделение этого (±)-эфира на антиподы было выполнено методом, основанным на открытии Виндауса[1] (1909), который установил, что 3β-оксистероилы, в отличие от 3α-эпимеров, обычно осаждаются из 90%-ного спирта стероидным сапонином дигитонином. При восстановлении непасыщенного кетоэфира XV боргидридом натрия образовалась смесь 3α- и 3β-оксиэфиров (XVI и XVII), из которой дигитонином была избирательно осаждена правовращающая форма 3β-спирта XVII, полученная после двух переосаждений в чистом виде:



В результате окисления оптически деятельного 3-спирта до соответствующего 3-кетона и гидрирования двойных связей в положениях 4, 5 и 16, 17 была получена смесь 5α- и 5β-кетоэфиров XVIII, содержащих двойную связь между углеродными атомами 9 и 11. Затем, после восстановления боргидридом, образовалась смесь двух экваториальных спиртов, 5α-3β-ола XIX и 5β-3α-ола XX, которые удалось легко разделить осаждением 3β-спирта XIX дигитонином.

[1] Адольф Виндаус (1876—1959); родился в Берлине (Германия); доктор философии Фрейбургского университета (ученик Килиани); лауреат Нобелевской премии 1928 г.



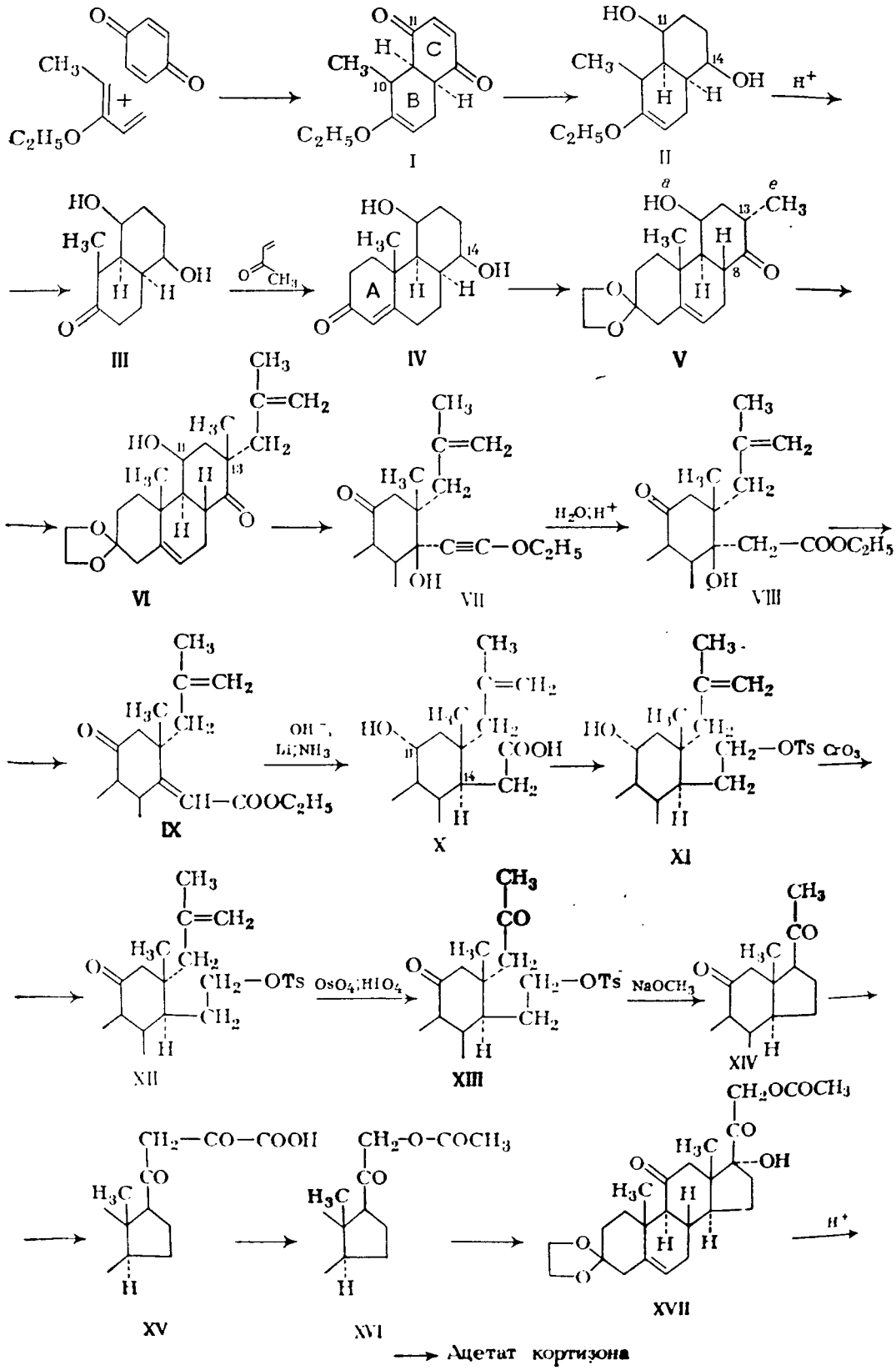
После ацетилирования неосаждающегося изомера был получен известный метиловый эфир 3α-ацетоксиэтиокислоты, содержащей двойную связь между углеродными атомами 9 и 11. Поскольку ранее этот эфир уже был через ряд описанных в литературе стадий превращен в кортизон, работа Вудворда завершила синтез кортизона. Этот формально полный синтез был затем доведен Беркли (1954) до полного синтеза кортизона.

Полный синтез кортизона, осуществленный в 1952 г. под руководством Саретта[1] (см. схему), заслуживает внимания ввиду высокой стереоспецифичности на каждой стадии (см. схему на стр. 102).

Конденсацией бензохинона с 3-этоксипентадиеном-1,3 был получен *цис*-аддукт I, имеющий атом кислорода и метильную группу в будущих положениях 11 и 10. При избирательном гидрировании в присутствии Ni насыщается двойная связь, расположенная между кетогруппами, и при дальнейшем восстановлении алюмогидридом лития получается только один диол II. После кислотного гидролиза с образованием кетона III было создано кольцо А путем конденсации с метилвинилкетоном в присутствии тритона В; при этом произошло присоединение сзади, со стороны наименьших пространственных препятствий, благодаря чему получилось вещество IV с β-ориентированной метильной группой. Затем ненасыщенная кетонная система была превращена в 3-этиленкетальную, и защитная группа сохранялась до последней стадии синтеза. При окислении этого кеталя по Оппенауеру избирательно реагирует менее затрудненный гидроксил в положении 14 и происходит изомеризация при углеродном атоме 8, приводящая к образованию более устойчивого *транс*-сочленения колец. После метилирования в положение 13 (при помощи CH_3I и *трет*-C_4H_9OK) получается один единственный стереоизомер, который считают экваториальным 13α-метильным производным V.

Введение углеродной цепи C_{17}—C_{20}—C_{21} осуществлялось по новой схеме путем алкилирования кетона V иодистым металлилом (в присутствии *трет*-бутилата калия) с образованием VI; у последнего соединения стабильной является та форма, в которой наименьшая из двух

[1] Льюис Г Саретт; родился в 1917 г. в Шампани (Иллинойс, США); доктор философии Принстонского университета (ученик Уоллиса).


I
II
III
IV
V
VI
VII
VIII
IX
X
XI
XII
XIII
XIV
XV
XVI
XVII
Ацетат кортизона

групп при углеродном атоме 13 ориентирована аксиально (β), при аксиальном (β) положении гидроксила при углеродном атоме 11. Чтобы 11β-оксигруппа не отщеплялась на последующих стадиях (VIII—IX), ее окисляют, а затем к 14-кетогруппе присоединяют бромистый этоксиацетиленид магния с образованием этоксиэтинилкарбинола VII. Катализируемая кислотами перегруппировка этого вещества, проводимая в очень мягких условиях для сохранения защитной группы в кольце А, дает ненасыщенный эфир IX. Этот эфир омыляют до соответствующей кислоты, которую затем восстанавливают литием в жидком аммиаке; при этом происходит насыщение α,β-двойной связи, появляется 11α-OH (экваториальный) и образуется соединение X, обладающее нужной конфигурацией при углеродном атоме 14 (если 11-оксигруппа имеет β-ориентацию, то восстановление протекает в пространственно противоположном направлении). Замыкание кольца осуществлялось путем восстановления эфира кислоты X алюмогидридом лития, избирательного тозилирования первичной спиртовой группы (XI), окисления хромовым ангидридом в пиридине до кетона XII, превращения метиленовой группы в карбонильную XIII последовательным окислением осмиевым ангидридом и иодной кислотой и, наконец, путем обработки одним молем метилата натрия с образованием 3-кеталя (±)-11-кетопрогестерона XIV. Полученное вещество по своему инфракрасному спектру было идентично соответствующему производному природного прогестерона.

Для введения ацетоксигруппы в положение 21 использовался метод, заключающийся в конденсации с диэтилоксалатом, иодировании, омылении и реакции с ацетатом калия:

$$RCO{-}CH_3 \longrightarrow RCO{-}CH_2{-}COCOOC_2H_5 \longrightarrow RCO{-}CHI{-}COCOOC_2H_5 \longrightarrow$$
$$\longrightarrow RCO{-}CH_2I \longrightarrow RCO{-}CH_2{-}OCOCH_3$$

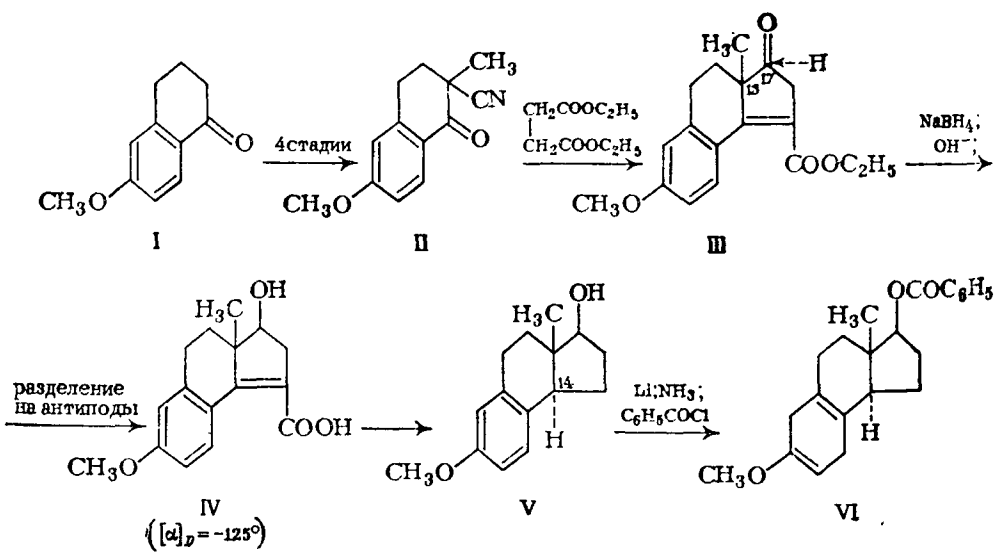
Этот метод оказался удобным потому, что оксалильное производное XV можно было разделить на антиподы кристаллизацией стрихниновых солей. (+)-Кислота XV при последовательном действии иода и ацетата калия дала ацетоксикетон XVI. Последний конденсацией с цианистым водородом в присутствии триэтиламина в эфирно-дихлорэтановом растворе был превращен в 20-циангидрин, дегидратированный далее в 20-циан-17,20-ен. В результате избирательного гидроксилирования путем окисления перманганатом в ацетоне был получен 3-кеталь кортизонацетата XVII, который затем был гидролизован кислотой до ацетата кортизона.

Ни один из рассмотренных выше полных синтезов не пригоден для промышленного производства кортизона. Практическая же ценность синтеза, описанного в 1960 г. группой Веллюза, пока остается неясной. Эти исследователи разработали новый путь получения не только кортизона, но и эстрогенных женских половых гормонов, а также группы стероидов, не имеющих при C_{10} ангулярной метильной группы, содержащей C_{19}, и поэтому называемых 19-норстероидами.

Норпрогестерон в 8 раз активнее природного прогестерона; некоторые продукты превращений норпрогестерона являются ценными анаболическими средствами. Все эти вещества получаются из одного промежуточного продукта — трициклического норсоединения, синтез которого был осуществлен в значительной мере путем комбинирования методов Бахмана, Джонсона, Бенерджи и в особенности Сторка (метод построения кольца А, 1956). 6-Метокситетралон-1 (I) был последова-

тельно превращен в формильное производное (CH—CH=O) и его оксим (CH—CH=NOH), затем дегидратирован в соответствующий нитрил (CH—C≡N), который был прометилирован до кетонитрила II. Конденсацией Штоббе с янтарным эфиром был получен трициклический эфир III с общим выходом 50%, считая на метокситетралон I.

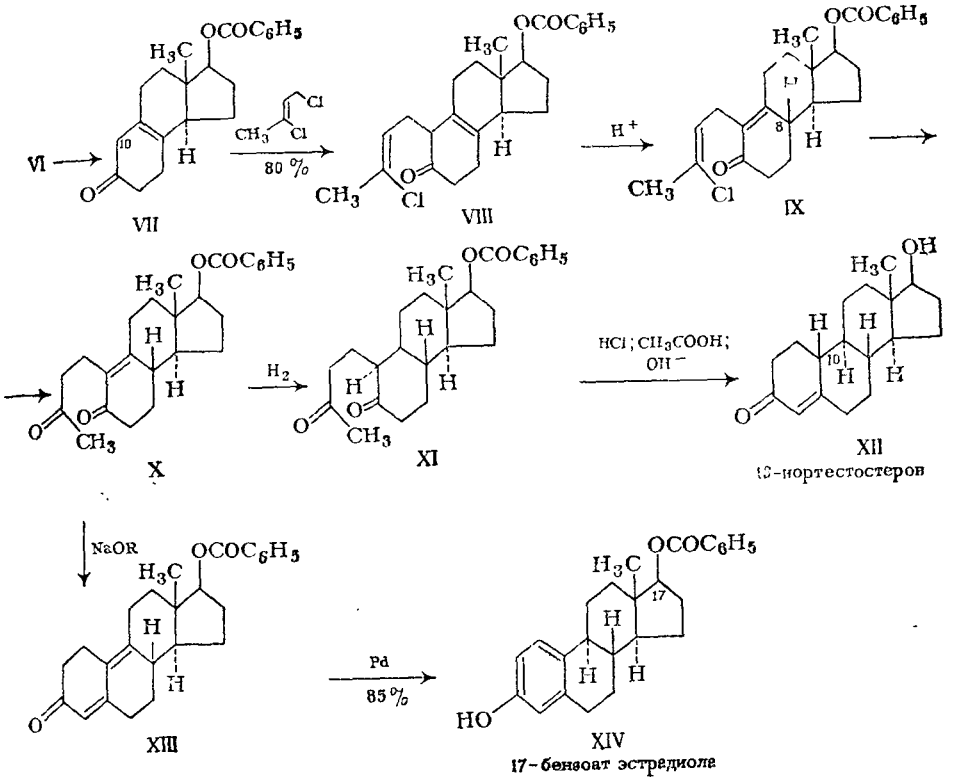
Эфир III имеет только один центр асимметрии (C_{13}), и его кольчатая система, содержащая девять тригональных атомов углерода, является почти плоской; β-ангулярная метильная группа выступает из этой плоскости вперед, и поэтому восстановление боргидридом протекает путем присоединения с задней стороны молекулы. После омыления полученную ненасыщенную кислоту разделяют на антиподы при помощи оптически активного основания хлорамфеникола, затем левовращающий изомер IV декарбоксилируют (нагреванием со спиртовым раствором HCl) и стереонаправленно гидрируют с образованием соединения V (14α=H). Восстановление ароматического кольца по методу Берча и бензоилирование приводят к метиловому эфиру диенола VI:



I II III IV ($[\alpha]_D = -125°$) V VI

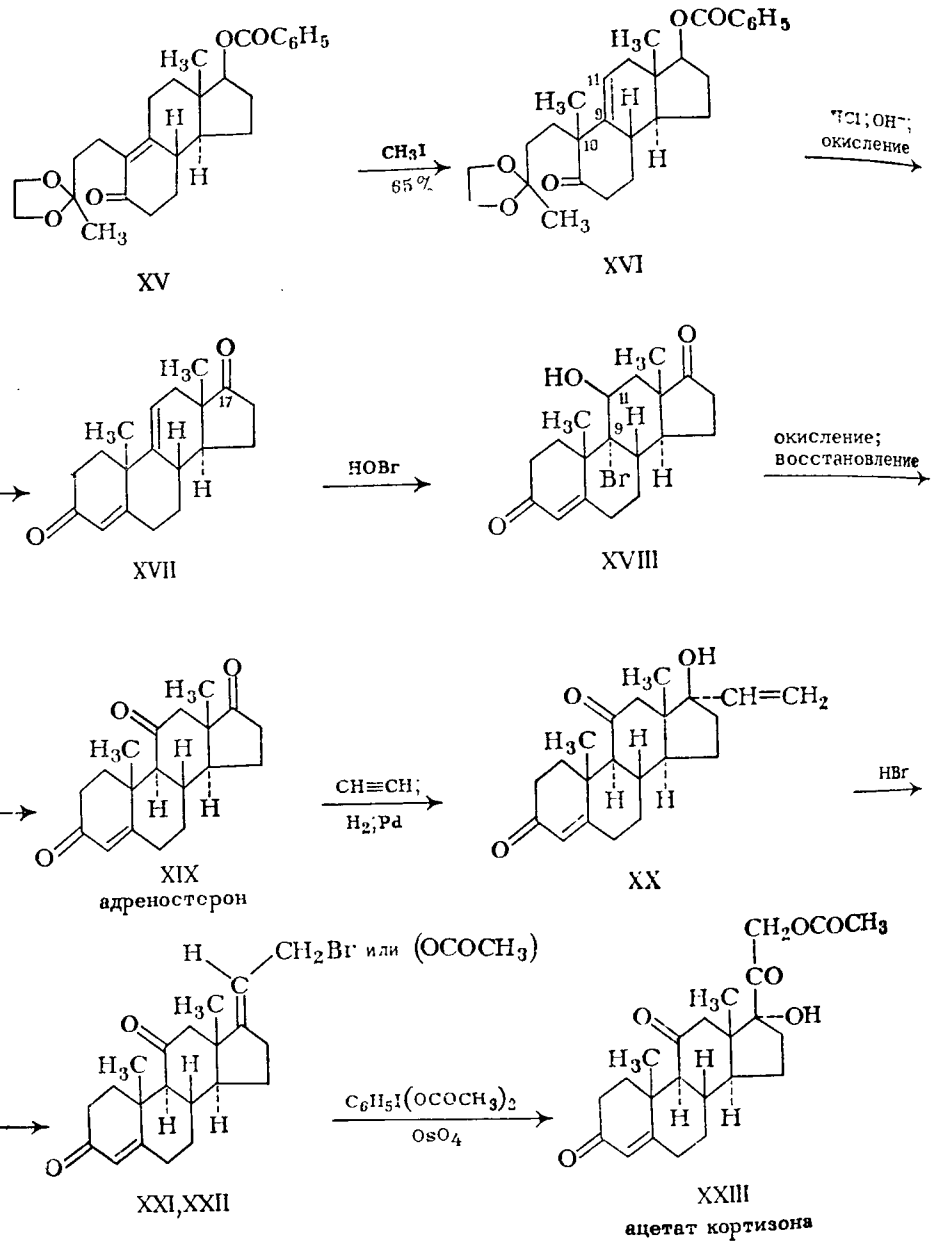
При гидролизе соединения VI 10%-ным метанольным раствором HCl двойная связь перемещается в положение, сопряженное с карбонильной группой, но в результате гидролиза 3%-ной щавелевой кислотой в 90%-ном спирте образуется несопряженный кетон VII. Этот кетон алкилируют в реакционноспособное положение 10 при помощи 1,3-дихлорбутена-2 с образованием несопряженного кетона VIII, легко изомеризующегося под влиянием кислотных катализаторов в сопряженный кетон IX, в котором атом водорода при углероде 8 имеет нужную β-ориентацию. Гидролиз винилхлоридной группы в соединении IX приводит к образованию трициклического нордикетона X. Гидрирование последнего протекает путем присоединения водорода с задней стороны молекулы, вследствие чего получается продукт XI, в котором атом водорода при C_{10} обладает нежелательной α-ориентацией. Соединение XI необходимо изомеризовать при C_{10} и циклизовать путем альдолизации; для этого действуют смесью соляной и уксусной кислот, в результате чего эпимеризация при C_{10} предшествует циклизации и в качестве

продукта реакции образуется исключительно бензоат 19-нортестостерона (выход 95%).

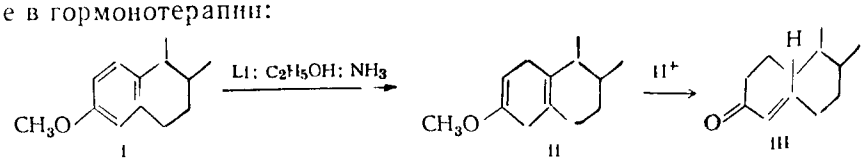


Ароматизация кольца А легко осуществляется путем циклизации трициклического норсоединения X *трет*-амилатом натрия в тетрациклический кетон XIII и изомеризации последнего при помощи палладиевого катализатора с образованием 17-бензоата экстрадиола XIV.

Для получения кортизона будущую 3-кетогруппу в трициклическом норсоединении X сначала защищают превращением в диоксолан XV. Метилирование по C_{10} сопровождается перемещением двойной связи в положение 9, 11 с образованием соединения XVI. При кислотном гидролизе защитная группа при C_3 удаляется, обработка щелочью приводит к замыканию кольца А (путем альдолизации), а также омылению бензоильной группы, и при окислении по C_{17} получается дважды ненасыщенный дикетон XVII. В результате последующего присоединения бромноватистой кислоты к 9,11-двойной связи с образованием XVIII, окисления по C_{11} и восстановительного отщепления 9α-Br получается адреностерон XIX, который может быть превращен в ацетат кортизона XXIII известными методами: этинилированием по C_{17} и частичным восстановлением до винилкарбинола XX, реакцией с бромистым водородом с аллильной перегруппировкой в первичный бромид XXI, превращением в соответствующих *транс*-ацетат XXII и окислительным гидроксилированием.



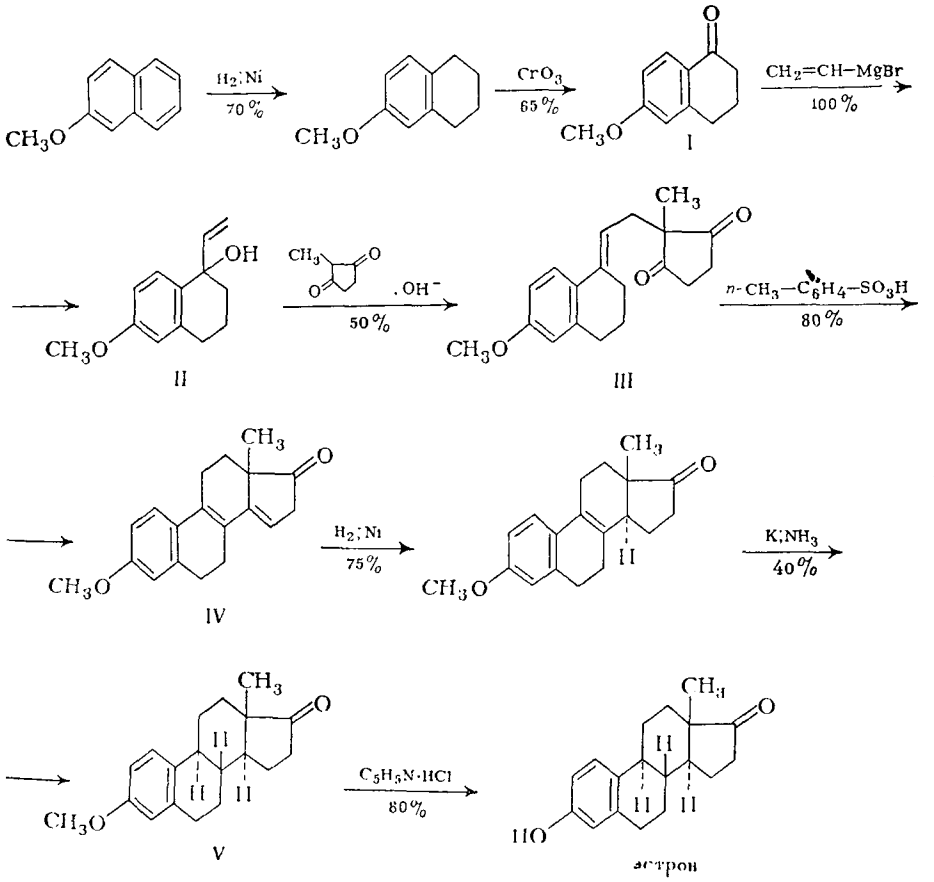
Восстановление производных 3-метилового эфира эстрадиола I с последующим гидролизом образующегося эфира енола II является удобным путем получения 19-норстероидов III, имеющих важное значение в гормонотерапии:



Берч, который предложил этот метод (1949), использовал в качестве восстановителя натрий в жидком аммиаке, а в качестве донора протонов — этиловый спирт. Уайлдс и Нельсон (1953) установили, что

при замене натрия литием выходы повышаются и восстановление удается провести в некоторых из тех случаев, когда натрий неэффективен. По методике Уайлдса — Нельсона, ставшей общепринятой, в качестве сорастворителя применяется эфир, а спирт прибавляется в последнюю очередь; разложение реакционной смеси проводится водой после испарения аммиака. Поскольку эта реакция является ключевой в разработанном Серлем методе синтеза клинически перспективных 19-норстероидов*, Драйден мл. (1961) провел детальное исследование эффек-

* Простой и короткий синтез эстрона разработан Торговым и Ананченко (1962). Исходным веществом, являющимся основой колец A и B стероидной молекулы, служит 6-метокситетралон-1, легко получаемый гидрированием доступного метилового эфира β-нафтола и последующим окислением образовавшегося 6-метокситетралина. Из 6-метокситетралона-1 (I) и магнийбромвинила по Гриньяру получают винилкарбинол II, конденсация которого с 2-метилциклопентадионом-1,3 (основа кольца D) является ключевой стадией синтеза. Циклизацией образующегося трициклического дикетона III под действием *п*-толуолсульфокислоты (замыкание кольца C) получают метиловый эфир бис-дегидроэстрона IV, который восстанавливают спервa над никелем Ренея, затем калием в жидком аммиаке в метиловый эфир эстрона V, после диметилирования которого получается эстрон:



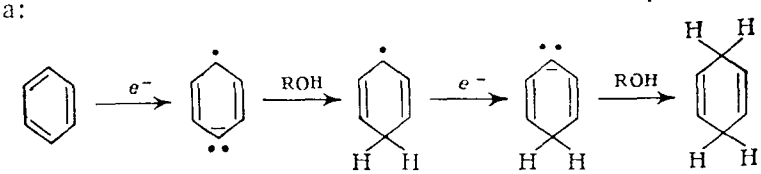
Большим достоинством этого метода является то, что 2-метилциклопентандион-1,3 в стадии конденсации с винилкарбинолом II может быть заменен производным циклогександиола-1,3. Это позволяет легко получать *D*-гомостероиды, синтез которых другими методами весьма сложен.—*Доп. ред.*

тивности восстановления по Берчу в крупном масштабе. Первоначальные результаты, казалось, подтверждали общее превосходство методики Уайлдса—Нельсона (Li) над методикой Берча (Na). Однако тщательное исследование показало, что методика Уайлдса—Нельсона не дает воспроизводимых результатов и степень восстановления колеблется от опыта к опыту без видимых причин.

При изучении влияния различных источников протонов и сорастворителей на восстановление стандартного вещества литием в перегнанном аммиаке было найдено, что лучшие результаты дает применение *трет*-бутилового спирта в качестве вещества, выполняющего обе функции, т. е. донора протонов и сорастворителя. Выходы по новой методике были высокими (87%) и воспроизводимыми. Однако, когда был использован аммиак прямо из баллона, без перегонки, то литий израсходовался за 30 *мин* (а не за 3—5 *ч*, как обычно), раствор ни в какой момент не был синим, сырой продукт содержал 23% исходного вещества, а из водных маточных растворов после выделения продукта выпала гидроокись железа. Опыт был испорчен коллоидными соединениями железа, содержащимися в продажном аммиаке.

Изучение влияния небольших количеств солей железа на реакцию металлов со спиртами в жидком аммиаке показало, что присутствие 0.00005% железа повышает скорость реакции с литием вдвое, а с натрием — в 50 раз. После этого были достигнуты высокие выходы при проведении восстановления по Берчу натрием и *трет*-бутиловым спиртом в аммиаке, не содержащем железа. Вероятно, литий казался лучше натрия только потому, что реакция лития со спиртом катализируется железом в значительно меньшей степени, чем реакция спирта с натрием. В действительности натрий в этой реакции обычно так же эффективен, как литий, а иногда явно его превосходит. Только в случае 5-метокситетралина применение лития дало более высокие выходы (63%), чем применение натрия (45%). Восстановление этого соединения протекает особенно медленно, и поэтому здесь имеет значение бо́льшая скорость восстановления литием по сравнению с восстановлением натрием. Ботнер-Бай (1959—1960) нашел, что бензол восстанавливается литием в 60 раз быстрее, чем натрием.

По-видимому, можно считать установленным (Ботнер-Бай, 1959), что восстановление бензольного кольца по Берчу протекает путем присоединения одного электрона с образованием радикал-иона, который должен протонироваться перед присоединением второго электрона и протона:



Так как аммиак не является настолько сильной кислотой, чтобы осуществить это протонирование, то необходимо применение спирта. При восстановлении нафталина и антрацена, вероятно, происходит вначале присоединение двух электронов и протонирование дианиона.

ВОПРОСЫ И УПРАЖНЕНИЯ

1. Укажите качественные реакции, при помощи которых можно отличить друг от друга следующие изомеры C_5H_{10}: пентен-2, 1,2-диметилциклопропан и циклопентан.
2. Объясните, почему оптически активный мускон при восстановлении в нем кетонного карбонила до метиленовой группы дает оптически неактивный углеводород.

3. Напишите схему синтеза *цис*-циклогександикарбоновой-1,2 кислоты.
4. Вспомните, в каких реакциях, упоминавшихся в предыдущих главах, предполагается промежуточное образование карбенов.
5. Глутаровая кислота может быть получена с общим выходом 48% в результате процесса, первой стадией которого является конденсация малонового эфира с формальдегидом в присутствии диэтиламина с образованием соединения $CH_2[CH(COOC_2H_5)_2]_2$. Напишите схему этого процесса.
6. а) Объясните образование малоновой кислоты при действии воды на недокись углерода; б) образование какого вещества можно ожидать при взаимодействии недокиси углерода с аммиаком?
7. Исходя из расстояний, указанных на схеме в разделе 15.12, и энергетических эквивалентов, приведенных в табл. 5, рассчитайте различие в напряжении за счет H:H-отталкивания у *цис*- и *транс*-декалинов. Сравните полученный результат с величиной 2,1 *ккал/моль*, вычисленной из теплот сгорания.
8. На основании рассмотрения моделей качественно оцените, какое влияние на относительную устойчивость *цис*- и *транс*-декалина окажет замещение 9β-водорода метильной группой. Увеличится или уменьшится энергетическое различие между *цис*- и *транс*-изомером?

Глава 16*

БЕНЗОЛ

16.1 **Открытие бензола.** — Первыми известными производными бензола были ароматические составляющие бальзамов, смол и эссенций. По своим свойствам они казались насыщенными соединениями, но отличались от алифатических соединений низким содержанием водорода и тем, что обладали характерным приятным запахом, благодаря чему они получили название ароматических соединений. Среди этих соединений были бензойная кислота $C_7H_6O_2$ и бензиловый спирт C_7H_8O, получаемые из росного ладана; бензальдегид C_7H_6O из масла горького миндаля, окисляющийся до бензойной кислоты; толуол C_7H_8 из толубальзама, также окисляющийся до бензойной кислоты; салициловая кислота $C_7H_6O_3$ из различных растений и плодов, напоминающая по свойствам фенол. Кекуле первый обнаружил, что во всех этих соединениях содержится группировка C_6, которая сохраняется при обычных химических превращениях и расщеплении.

Исходный углеводород — бензол — был открыт в 1825 г. Фарадеем, который выделили его из маслянистого конденсата сжатого светильного газа. Фарадей назвал это соединение «carburated hydrogen» (карбюрированный водород) и показал, что оно состоит из равного числа атомов углерода и водорода. Митчерлих (1834) обнаружил, что бензойная кислота при сухой перегонке с известью превращается в соответствующий углеводород, которому на основании определения плотности паров была приписана формула C_6H_6. Чтобы сохранить связь этого вещества с производными, называемыми бензойной кислотой, бензоилом и бензилом**, Митчерлих предложил для углеводорода C_6H_6 название «бензин». Однако Либих — редактор ведущего химического журнала того времени, критически отнесся к этому названию, считая, что оно вызывает ассоциации с такими соединениями, как хинин и стрихнин, и рекомендовал заменить его словом «бензол» (от немецкого Öl—масло). Лоран[1] (1837) предложил для C_6H_6 другое название—фено (от греческого—«несущий свет») в ознаменование того, что этот углеводород был выделен из светильного газа. Этот термин привился в виде слова «фенил»

* Перевод Э. И. Будовского.

** Эти названия были им присвоены вследствие того, что их получали из gum benzoin (ладана).

[1] Август Лоран (1807—1853); родился в Лангре (Франция).

лишь для радикала C_6H_5, но не для самого углеводорода. Название «бензол» сохранилось в немецкой и русской литературе, а в английской и французской окончание «ол» было заменено на «ен», чтобы избежать путаницы с названиями спиртов, имеющих родовое окончание «ол». Таким образом, в немецкой и русской литературе приняты названия бензол, толуол, ксилол, а в английской и французской—benzene, toluene, xylene.

Первые исследования Гофмана (Гиссен, 1843) были посвящены анилину, соединению, названному так Фрицше[1], который получил его в результате сплавления индиго с едким кали. Три другие вещества, полученные при простом нагревании индиго (Унфердорбен), из каменноугольного масла нитрованием и восстановлением (Рунге) и из митчерлиховского бензола (из бензойной кислоты) через нитробензол (Зинин), были известны под другими названиями. Гофман показал, что все эти вещества идентичны и выбрал название анилин, предложенное Фрицше.

В это время в Англии органическая химия была очень слабо развита и английские студенты обучались в лаборатории Либиха в Гиссене или в лаборатории Вёлера в Геттингене. Однако турне по Англии пользовавшегося большой известностью Либиха так стимулировало интерес к этой науке, что по совету принца консорта Альберта (немца по происхождению) и по рекомендации Либиха в 1845 г. в Лондон был приглашен 27-летний Гофман для организации исследовательской работы и преподавания в Королевском химическом колледже. С постоянно увеличивающейся группой студентов Гофман продолжил в нескольких направлениях свои предыдущие исследования анилина, который все еще приходилось получать сложным и дорогим способом — перегонкой индиго с поташом. Получение анилина из каменноугольной смолы убедило Гофмана в том, что в смоле содержится бензол, и в 1845 г. он поручил своему ученику Менсфилду разработать метод выделения бензола из смолы. Пользуясь для фракционной перегонки лишь примитивной стеклянной ретортой и термометром, погруженным в жидкость, Менсфилд сумел выделить довольно чистый бензол, толуол и псевдокумол (1,2,4-триметилбензол).

16.2 Мовеин Перкина. — В дальнейшем было показано, что каменноугольная смола — побочный продукт при производстве газа — является богатым источником нафталина и антрацена и содержит множество других ароматических соединений. Развитие промышленности, перерабатывающей каменноугольную смолу, обязано работам другого ученика Гофмана — Вильяма-Генри Перкина. Перкин занимался рядом проблем, предложенных Гофманом, но по вечерам и в праздники он работал над собственными задачами в импровизированной домашней лаборатории. Статья Гофмана, в которой говорилось о возможности синтеза алкалоида хинина, заставила Перкина предпринять попытки получения этого соединения окислением аллилтолуидина:

$$\underset{\text{аллилтолуидин}}{2C_{10}H_{13}N} + 3O \longrightarrow \underset{\text{хинин}}{C_{20}H_{24}O_2N_2} + H_2O$$

Результаты были неутешительными, в качестве продукта реакции получился грязный, красновато-коричневый осадок. Тогда Перкин решил окислить простейшее основание — анилин (неочищенный). Он провел эту реакцию во время каникул. Полученное черное вещество он экстра-

[1] Юлий Федорович Фрицше (1808—1871); родился в Нейштадте (Германия); ученик Митчерлиха; член Российской Академии наук. — *Доп. ред.*

гировал метиловым спиртом и выделил таким способом небольшое количество яркоокрашенного пигмента, имеющего свойства красителя. Результаты дальнейшей работы в течение лета дали возможность автору взять патент на первый синтетический краситель, известный под названием «мовеин» или «анилиновый пурпур». Вопреки советам Гофмана восемнадцатилетний Перкин оставил работу и совместно с отцом и братом образовал фирму, которая построила завод и стала производить мовеин. Новый краситель — первый конкурент натуральных индиго и ализарина — завоевал большую популярность, хотя стоил очень дорого, примерно как платина. В Англии появились конкурирующие фирмы, и английские химики, подготовленные Гофманом, равно как и немецкие специалисты (Каро, Марциус, Грисс), начали интенсивно изучать и развивать эту новую область.

Гофман принимал активное участие в развитии этой новой отрасли промышленности, являясь руководителем исследовательских работ, посвященных получению новых продуктов. Были созданы заводы по очистке каменноугольной смолы, получению серной кислоты и щелочей. Каро, работая в фирме «Роберт и Дейл» (Манчестер), разработал новый процесс производства мовеина и вместе с Марциусом получил новые красители — манчестерский коричневый и желтый Марциуса.

В числе красителей, появившихся в то время, были хризанилин, розоловая кислота, спиртовый голубой, неопин, регинвиолет, метиларозанилин, анилиновый зеленый, анилиновый черный, дифениламиновый синий.

16.3 **Формула Кекуле (1865).** — Новые красители были открыты эмпирически, без знания структуры природных красителей и продуктов переработки каменноугольной смолы, в том числе бензола, толуола, нафталина и их аминопроизводных, являвшихся исходными веществами для синтеза красителей.

Примерно через 10 лет после открытия Перкиным мовеина, прогресс в производстве красителей замедлился; открытия, обязанные главным образом удачному случаю, не могли долго продолжаться.

Вследствие роста практических требований выяснение строения бензола становилось еще более важным. Задача усложнялась тем, что формула C_6H_6 соответствовала такой же степени ненасыщенности, как и формула ацетилена C_2H_2, но вместе с тем бензол по реакционной способности совершенно не походил на ненасыщенные алифатические соединения. В то время как алкены быстро окисляются щелочным перманганатом, присоединяют бром и серную кислоту при 0 °С, окисляются азотной кислотой, бензол в аналогичных условиях не реагирует сколько-нибудь заметно с этими реагентами. Он реагирует с бромом лишь при нагревании в присутствии катализатора, с серной и азотной кислотами также лишь при нагревании, причем в результате этих реакций образуются продукты замещения, а не присоединения:

$$C_6H_6 + Br_2 \xrightarrow[\text{нагревание}]{FeBr_3} C_6H_5Br + HBr$$

бромбензол

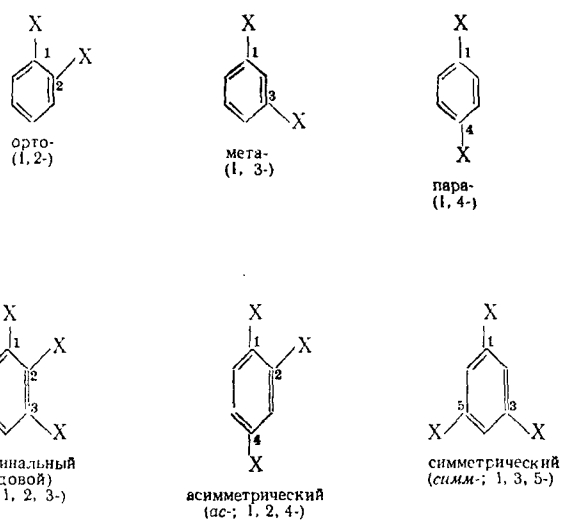
$$C_6H_6 + H_2SO_4 \xrightarrow{\text{нагревание}} C_6H_5SO_3H + H_2O$$

бензолсульфокислота

$$C_6H_6 + HNO_3 \xrightarrow{\text{нагревание}} \underset{\text{нитробензол}}{C_6H_5NO_2} + H_2O$$

Так как свойства бензола отличны от свойств ненасыщенных углеводородов, то структура бензола не могла быть выведена по аналогии с этими соединениями.

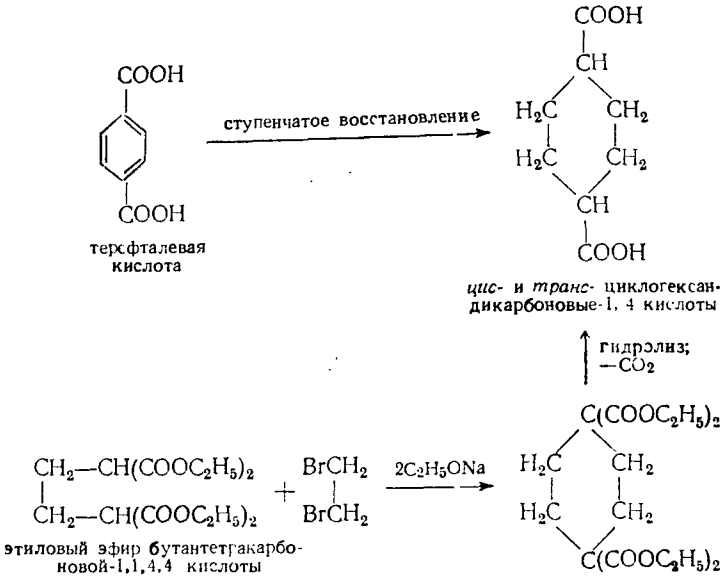
Кекуле, считая, что C_6-группировка бензола присутствует во всех ароматических соединениях, применил другой метод решения этой проблемы. Он занялся определением числа продуктов замещения. Тот факт, что пропан имеет два моно-, четыре ди- и пять трихлорпроизводных, может быть приведен в качестве важного доказательства его строения. Критически оценив неполные и частично ошибочные данные, имеющиеся в его распоряжении, Кекуле заключил, что бензол должен иметь строение, которому отвечает один монозамещенный и три дизамещенных продукта. Кекуле показал, что это условие может быть выполнено только в случае принятия для бензола циклической формулы. В цикле из шести углеродных атомов, каждый из которых связан с одним атомом водорода, все шесть возможных положений для одного заместителя равноценны и возможно наличие трех дизамещенных производных. Положение заместителей в ди- и тризамещенных производных бензола приведено ниже:



Получение новых соединений и результаты повторного исследования уже известных явились прекрасным доказательством выдвинутых соображений, и в правильности этой части теории Кекуле не оставалось сомнений: число изомеров в различных сериях неизменно соответствовало предсказанному.

Подтверждением другого рода было сопоставление бензольных производных и веществ циклогексанового ряда. В классическом исследовании по восстановлению бензолдикарбоновых кислот Байер (1887—1892) выделил гексагидропроизводные, которые можно было идентифицировать встречным синтезом. Из пара-изомера, например, были по-

лучены восстановлением *цис-* и *транс*-циклогександикарбоновые-1,4 кислоты:



Эти кислоты синтезированы Перкиным мл. (1892), применившим для этой цели малоновый синтез. Позже сам циклогексан был синтезирован гидрированием бензола (Сабатье и Сандеран, 1901). Объективные доказательства строения были получены физическими методами исследования.

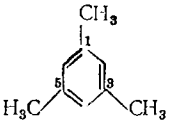
Интересное вещество — меллитовая кислота $C_6(COOH)_6$, найденная в минералах, сопутствующих бурому углю, может быть превращена в известные производные бензола или получена из них. Кроме того, меллитовая кислота может образоваться при окислении графита или аморфного углерода азотной кислотой. Рентгенокристаллографический анализ (Дебай и Шерер, 1917) показал, что графит состоит из ряда взаимосвязанных сотообразных шестичленных углеродных колец (в графите, в отличие от алмаза, кольца плоские, см. 15.10). Так как графит коррелирует с бензолом, последний должен иметь шестичленную циклическую структуру. Позже прямым рентгеноструктурным анализом гексаметилбензола (Брэгг, Лонсдейл, 1922—1929) была не только подтверждена циклическая структура, но и определены межатомные расстояния в молекуле.

16.4 Ориентация заместителей. — Ранние работы по проверке химическими методами постулированной циклической структуры бензола включали и доказательство симметрии бензола с помощью установления эквивалентности всех шести положений. Например, Ладенбург[1] (1876) успешно провел взаимное превращение бензойной кислоты C_6H_5COOH и фенола C_6H_5OH и превращения всех трех оксибензойных кислот в бензойную кислоту и фенол. Так как все образцы каждого соединения оказались идентичными во всех случаях, это доказывает эквивалентность четырех положений в молекуле.

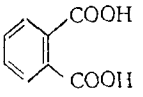
Некоторые ранние выводы о строении ароматических соединений были умозрительными, но тем не менее, правильными. Так, для мези-

[1] Альберт Ладенбург (1842—1911); родился в Мангейме (Германия); доктор философии Гейдельбергского университета.

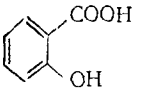
тилена, триметильного производного бензола, образующегося при конденсации трех молекул ацетона под действием концентрированной серной кислоты, Байер предложил симметричное 1,3,5-строение, вытекающее из метода его синтеза:



Ладенбург (1874) подтвердил это строение, показав (через нитро- и аминопроизводные мезитилена), что любые два положения, не занятые метильными группами, эквивалентны. Это справедливо для 1,3,5-триметилбензола и невозможно в случае 1,2,3- или 1,2,4-триметилбензолов. В мезитилене каждая метильная группа находится в мета- положении к двум другим. Так как мезитилен может быть превращен в один из ксилолов, а последний, окислением, в изофталевую кислоту, то этот ксилол и изофталевая кислота должны иметь мета-строение (1,3-). В. Майер (1870) сопоставил изофталевую кислоту с одной из оксибензойных кислот и охарактеризовал последнюю как мета-производное. Фталевой кислоте было приписано орто-строение на том основании, что она является единственной из бензолдикарбоновых кислот, образующей циклический ангидрид. Салициловая кислота также должна быть орто-соединением в связи с возможностью образования циклических производных.



фталевая кислота



салициловая кислота

Благодаря тщательно проведенной серии превращений Ладенбург смог охарактеризовать как пара-изомеры некоторые ключевые соединения рядов диметил-, дикарбокси- и оксикарбоксибензола. Эти вещества послужили исходными для выяснения строения других соединений.

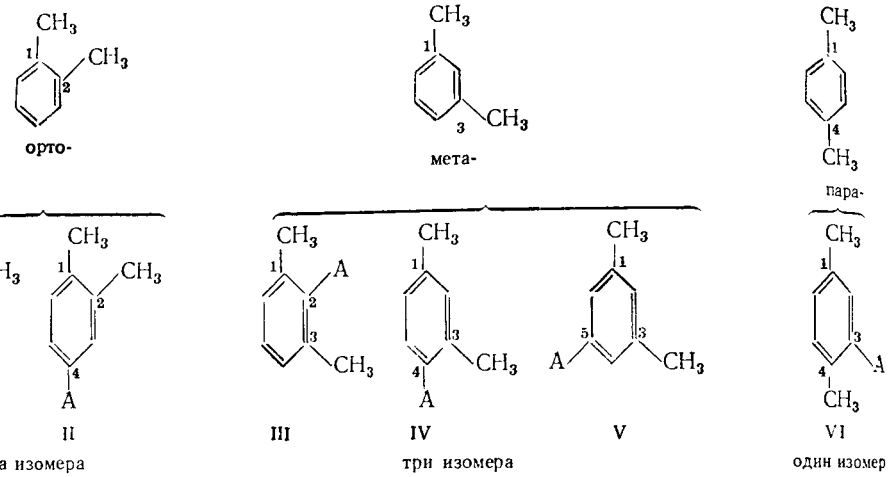
Другие сделанные ранее предположения были менее удачными и в ряде случаев оказались ошибочными.

Кёрнер[1] (1874) указал на то, что методы, включающие последовательность превращений, не совсем надежны, так как они основаны на предположении, что реакции протекают нормально и одна группа непосредственно замещает другую. Он предложил и экспериментально разработал новый принцип, свободный от указанного выше недостатка.

Абсолютный метод Кёрнера состоит в установлении числа изомерных продуктов замещения, определенным образом получаемых из исследуемого соединения. Например, три ксилола могут давать различные наборы монозамещенных. Орто-изомер может давать два продукта замещения группировкой А в положениях *3* и *4*, как показано в формулах I и II. Если А введено в положение *5*, то полученное соединение соответствует формуле II, при введении А в положение *6* соединение соответствует формуле I. Этот вывод основывается на предположении о

[1] Вильгельм Кёрнер (1839—1925); родился в г. Касселе (Германия); работал в университетах Гиссена и Милана. Лит.: J. Chem. Soc., **127**, 2975 (1925).

симметричности кольца, и идентичность парных структур можно показать поворотом или инверсией кольца:

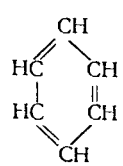


Нумерация положений в кольце выбирается так, чтобы заместители получали наименьшие номера. Например, если в соединении I атом брома занимает положение 3 или 6, то вещество следует назвать 3-бром-1,2-диметилбензол, а не 6-бром-1,2-диметилбензол. Строение мета-соединения допускает наличие трех положений заместителя A (III, IV и V), в то время как в пара-изомере все свободные положения ядра идентичны и возможно только одно монозамещенное производное VI. Таким образом, орто-, мета- и пара-соединения можно отличить по числу изомеров последующего монозамещения, например бромирования или нитрования. В случае исходного орто-соединения должно получаться два изомера, в случае мета- — три и в случае пара-соединения — только один.

Применять этот принцип трудно, так как не все производные могут быть получены прямым замещением. Но даже в тех случаях, когда возможен прямой метод, часто образуется смесь продуктов и требуется большая осторожность при выделении индивидуальных веществ.

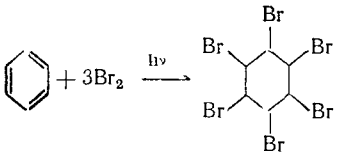
Кёрнер установил строение дибромбензолов, определив число мононитродибромбензолов и трибромбензолов, полученных из каждого изомера. Это же исследование подтвердило строение трибромпроизводных. Грисс (1874) охарактеризовал изомерные диаминобензолы (фенилендиамины), декарбоксилируя перегонкой с известью все шесть диаминобензойных кислот. Две из них дали один и тот же диамин (т. пл. 103 °C), три дали другой изомер (т. пл. 63 °C) и шестая кислота превратилась в третий диамин (т. пл. 140 °C).

16.5 Тип связей в бензоле. — Если бензол представляет собой симметричный цикл из шести эквивалентных CH-групп, то возникает вопрос, как расположены четвертые валентности каждого углеродного атома? Кекуле предположил, что эти валентности образуют три двойные связи и бензол является циклогексатриеном:

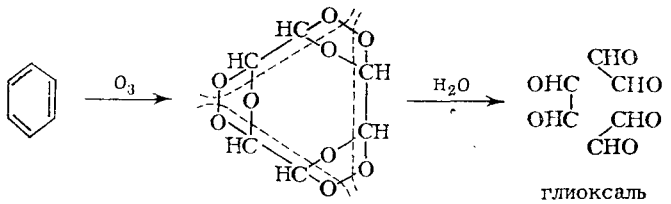


Хотя этот углеводород не проявляет свойств, характерных для диенов и триенов с открытой цепью, и вступает главным образом в реакции замещения, а не присоединения, известны случаи реакций присоединения, которые показывают наличие трех двойных связей.

Так, например, бензол устойчив в условиях гидрирования олефинов, но он присоединяет 3 *моль* водорода и превращается в циклогексан в присутствии никелевого катализатора при высокой температуре или активного платинового катализатора в кислой среде при комнатной температуре. Характерной реакцией брома с бензолом является замещение водорода на бром, катализируемое следами солей железа. Но если исключить катализатор и подвергнуть смесь чистых реагентов действию солнечного света в отсутствие кислорода, то углеводород превращается в α-форму гексабромида (т. пл. 212 °С):

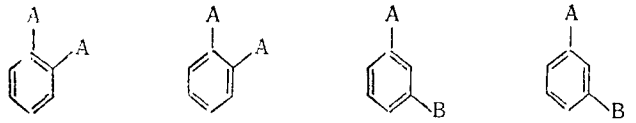


Хлор также присоединяется в этих условиях, давая α-форму гексахлорида (т. пл. 157 °С). Реакция присоединения озона одна из главных для определения двойной связи. Реакция идет с трудом, но триозонид был выделен и охарактеризован по продуктам разложения, которые представляют собой три молекулы глиоксаля (Харриес; 1904).



триозонид глиоксаль

Хотя эти замещения показывают наличие трех двойных связей, Ладенбург отметил (1879), что циклогексатриеновая формула Кекуле предполагает наличие бо́льшего числа дизамещенных продуктов, чем фактически существует. Теоретически допустимо наличие орто-изомера в формах VIIa и VIIб и несимметрично замещенного мета-производного в формах VIIIa и VIIIб, различающихся расположением двойных связей по отношению к замещенным атомам:

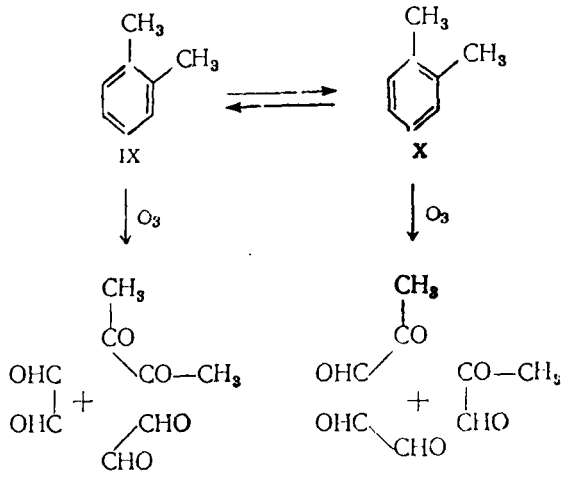


VIIa VIIб VIIIa VIIIб

Однако подобная изомерия не наблюдается.

В. Мейер предположил (1870), что различие между такими изомерами может быть слишком мало, чтобы быть обнаруженным. Кекуле считал, что двойные связи могут быть в состоянии постоянной осцилляции между двумя возможными положениями. Последнее предположение в дальнейшем было подтверждено работой Левина и Коля (1932),

посвященной озонированию *о*-ксилола. Этот углеводород давал следующие три продукта: глиоксаль OHC—CHO, диацетил $CH_3COCOCH_3$ и метилглиоксаль CH_3COCHO. Первые два соединения могут образоваться из одной структуры Кекуле IX в отношении 2 : 1, первое и третье соединения — из другой структуры X в соотношении 1 : 2:



Но ни одна структура не может дать все три фрагмента, следовательно *о*-ксилол должен находиться в обеих формах. При количественном воспроизведении этой реакции Вибо[1] (1941) нашел, что перечисленные три карбонильные соединения образуются в таких соотношениях, которые по расчету должны получиться из смеси равных количеств обеих структур Кекуле.

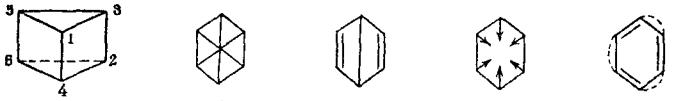
Озонирование 1,2,4-триметилбензола также подтверждает, что обе структуры должны находиться в соотношении 50 : 50. Углеводороды едва ли могут представлять собой равновесные смеси; если одна из форм более стабильна, то ее доля в смеси должна доминировать.

Было высказано также предположение, что бензол имеет симметричную структуру, обладающую связями, отличающимися от двойной, но чувствительными к некоторым реагентам на двойные связи. Многие современники Кекуле, отмечая существенную разницу в реакционной способности бензола и непредельных соединений, также подчеркивали, что характер связи в бензоле необычен. Относительная инертность бензола противоречила циклогексатриеновой формуле и не выдерживала аргументированной критики Ладенбурга. Одной из формул бензола, предложенных для того, чтобы обойти это затруднение, была призматическая формула I Ладенбурга (1869), симметричная, но не содержащая двойных связей; формулы II и III, содержащие диагональные, или пара-связи, были предложены Клаусом (1867) и Дьюаром (1867) соответственно; согласно другой концепции, высказанной в 1887 г. Армстронгом[2] в Англии и Байером в Германии, бензол имеет центрическую формулу IV, в которой четвертые валентности углеродных атомов направлены к центру. Тиле (1899) ввел удобное представление о строении бензола (V), основанное на наблюдении, что сопряженные системы двойных и ординарных связей функционируют как одно целое и более

[1] Иоган Питер Вибо; родился в 1886 г. в Миддлебурге (Голландия); доктор философии Амстердамского университета.

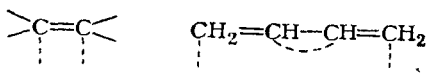
[2] Генри Е. Армстронг (1848—1937); родился в Англии; доктор философии Лейпцигского университета (ученик Кольбе).

устойчивы, чем несопряженные системы с той же степенью ненасыщенности.



I II III IV V

Тиле предположил, что каждый атом углерода при двойной связи имеет некоторую парциальную валентность (он обозначает ее пунктиром) и что в диенах парциальные валентности центральных атомов углерода взаимно насыщаются, в результате чего остаточная энергия аккумулируется на концах сопряженной системы:



изолированная двойная связь — конъюгированные связи

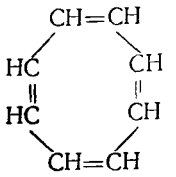
Согласно Тиле, в формуле Кекуле имеется замкнутая сопряженная система без концевых свободных валентностей. Все шесть парциальных валентностей попарно насыщены, что ведет к образованию трех новых неактивных двойных связей, чередующихся с исходными инактивированными двойными связями. Иначе говоря, образуется система из шести почти эквивалентных инертных связей.

Байеровские исследования гидрофталевых кислот опровергли формулу Ладенбурга. Расположение заместителей в производных циклогексана, образующихся при восстановлении фталевых кислот, не соответствует выведенному из призматической формулы Ладенбурга, если принять в соответствии с принципом Кёрнера, орто-положение 1,2; мета-1,3 и пара- 1,4.

Из рентгеноструктурного анализа кристаллических гексаалкильных производных бензола следует, что все шесть атомов углерода цикла лежат в одной плоскости и присоединенные к ним алкильные группы находятся в той же плоскости. Эти данные также исключают формулу Ладенбурга. Межатомные расстояния, определенные рентгеноструктурными методами, не соответствуют формуле, имеющей пара-связь (формула Дьюара). Расстояние между атомами углерода в пара-положении значительно больше (2,80Å), чем длина связи в каких-либо известных соединениях. Расстояние между атомами углерода в насыщенных углеводородах составляет 1,54Å, нормальная длина олефиновой C=C-связи равна 1,33Å. Так как связь необычной длины (2,80Å) должна привести к ослаблению взаимодействия и, следовательно, к повышению активности системы, формула, включающая такую связь, несовместима со свойствами бензола.

16.6 Циклооктатетраен. — В 1905 г. Вильштеттер проводил расщепление алкалоида псевдопельтьерина, в результате которого это соединение было охарактеризовано как восьмичленный циклический кетон, содержащий метиламинный мостик. Возможно, что получение этого соединения явилось толчком для синтеза циклооктатетраена.

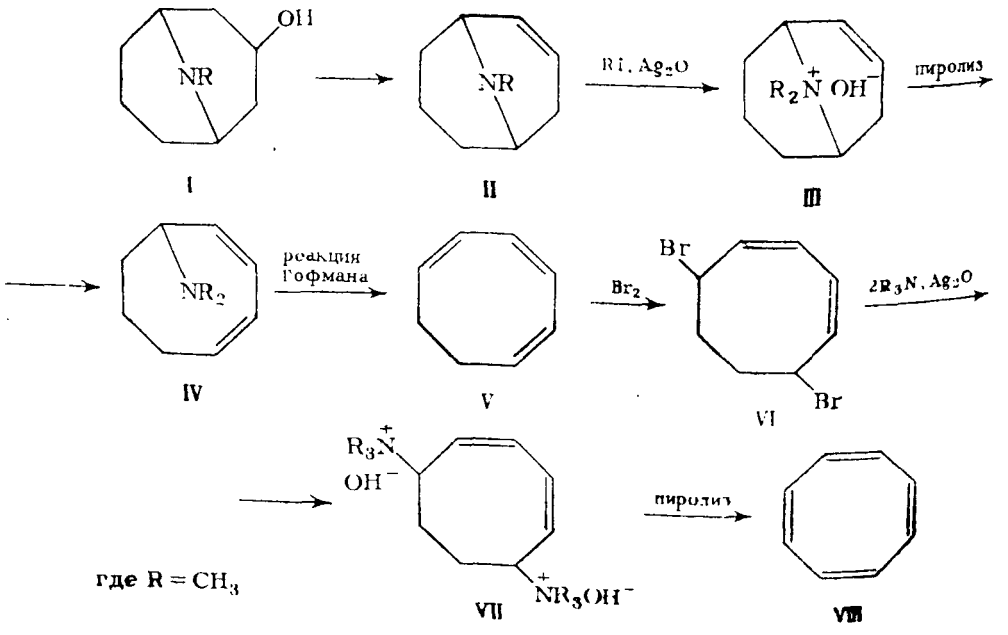
содержащего такую же замкнутую систему чередующихся ординарных и двойных связей, как и бензол:



циклооктатетраен

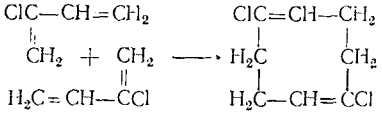
Так как свойства этого углеводорода могли пролить некоторый свет на строение бензола, Вильштеттер и Вазер (1911) и Гейдельбергер (1913) осуществили синтез циклооктатетраена из псевдопельтьерина.

Этот весьма дорогой и доступный лишь в малых количествах алкалоид восстанавливали до спирта I, и затем дегидратировали в соединение II. Последнее подвергали исчерпывающему метилированию, в результате которого получалась гидроокись четвертичного аммониевого основания III. При перегонке в вакууме образовывалось диеновое основание IV, которое в результате повторного гофмановского расщепления было превращено в циклооктатриен V; реакция с бромом, протекающая как 1,6-присоединение, привела к образованию дибромида VI, который при действии 2 *моль* триметиламина и последующей обработке окисью серебра был переведен в гидроокись бис-четвертичного основания VII; после заключительной перегонки в вакууме с очень малым выходом была получена светло-желтая жидкость, охарактеризованная как циклооктатетраен VIII (гидрирование до циклооктана с поглощением 4 *моль* водорода). Это соединение оказалось совершенно непохожим на бензол и по своей реакционной способности сравнимо с полиенами с открытой цепью; оно легко гидрировалось и окислялось перманганатом и присоединяло бром, а при реакции с азотной кислотой происходила полимеризация, а не нитрование.



Позднее (1939—1945) выдвигались три различные косвенные доказательства того, что продукт, полученный Вильштеттером, не является 1,3,5,7-циклооктатетраеном. Однако Коуп (1948) повторил и подтвердил синтез Вильштеттера, исходя из синтетического псевдопельтьерина; выход на последней стадии составлял 6,5—8,6%. Реппе нашел, что при достаточно высоком давлении (в тетрагидрофуране в присутствии никелевого катализатора) ацетилен может полимеризоваться в циклооктатетраен. Метод оказался пригодным для получения больших количеств вещества.

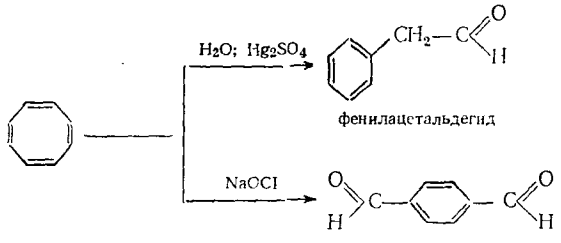
В третьем методе (Коуп, 1948) в качестве первой стадии использована димеризация хлоропрена до дихлорциклооктадиена:



Образцы, полученные двумя последними методами, были идентичны препарату Вильштеттера. Подтверждено также наблюдение Вильштеттера о высокой реакционной способности циклооктатетраена, который обладает следующими свойствами:

Температура плавления, °С	—7
Температура кипения, °С (при 17 *мм рт. ст.*)	42
Относительная плотность	0,9206
Коэффициент преломления n_D^{25}	1,5290

Циклооктатетраен способен к некоторым реакциям, которые ведут к образованию ароматических соединений. Два типа таких реакций показаны на следующей схеме:



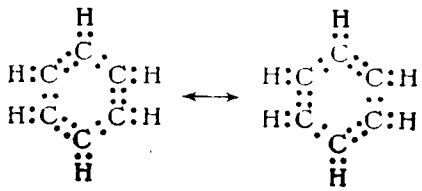
фенилацетальдегид

терефталевый альдегид

Все четыре двойные связи циклооктатетраена восстанавливаются водородом с образованием циклооктана (т. пл. 13 °С); в нейтральной среде после поглощения 3 *моль* водорода реакция идет очень медленно. Так, циклооктен (т. кип. 142 °С) может быть получен с выходом 90% при гидрировании циклооктатетраена над палладием в метиловом спирте. При окислении циклооктена хромовой кислотой образуется суберовая кислота (выход 64%). Однако избытком надбензойной кислоты циклооктатетраен окисляется только в моноокись, которая при гидрировании превращается в циклооктанол.

То, что циклооктатетраен не имеет ароматического характера, дало основание Вильштеттеру отвергнуть формулы, предложенные для бензола Кекуле и Тиле, и поддержать для циклооктатетраена центрическую формулу Армстронга — Байера; для полной стабилизации периферические атомы углерода должны быть вблизи центра кольца.

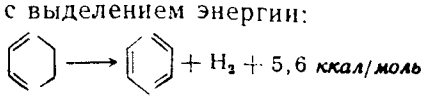
16.7 Резонансная стабилизация. — Расстояние между центрами соседних атомов углерода в бензольном кольце, как было определено рентгеноструктурным методом и подтверждено электронографически, равно 1,40 Å, т. е. имеет промежуточное значение между длиной связи С—С в парафинах (1,54 Å) и длиной связи С=С (1,33 Å). В то же время длина связи $C_{алиф.}$ — $C_{аром.}$ между углеродом алкильного заместителя и атомом углерода в цикле соответствует длине связи в парафинах (1,54 Å). Кроме того, все шесть связей в кольце идентичны. Эквивалентность всех шести связей может быть объяснена лишь формулами Армстронга — Байера или Тиле или теорией осцилляции, выдвинутой Кекуле. Однако электронная теория валентности дает возможность сделать четкий выбор из этих альтернатив. Общепринятая концепция о том, что ковалентная связь представляет собой обобщенную электронную пару, позволяет описать в установленных терминах ординарные и двойные связи в формуле Кекуле, но не дает возможности описать современными понятиями взаимно насыщенные центрические связи или парциальные валентности. Таким образом, ни формула Армстронга — Байера, ни формула Тиле не имеют физического смысла, в то время как формула Кекуле может быть непосредственно интерпретирована с позиций электронных представлений: атомы углерода попеременно связаны одной или двумя парами обобщенных электронов.



Эти две формы находятся, по мысли Кекуле, в состоянии динамической осцилляции, иначе говоря, речь идет о резонирующих структурах. Обе формы эквиваленты, и их взаимопревращение заключается лишь в перераспределении электронов в планарной системе без смещения атомов.

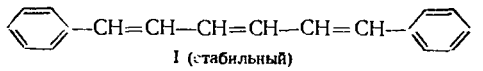
Результаты опытов по озонированию, изложенные выше, согласуются с представлением о наличии в эквивалентных количествах двух резонансных кекулевских структур. Так как каждая связь имеет гибридный характер, промежуточный между ординарной и двойной связью, все шесть связей в бензольном кольце имеют одинаковую длину. Уменьшение длины связи до 1,40 Å по сравнению с 1,44 Å — средней величиной из длины трех ординарных и трех двойных связей, имеет аналогию в нециклических резонансных системах.

Резонанс является конкретным выражением идеи Тиле о том, что замкнутые сопряженные структуры обладают особой устойчивостью. Мерой запаса энергии бензола по сравнению с энергией гипотетических гидропроизводных бензола являются величины теплот гидрирования (Кистяковский, 1936). В то время как образование двойной связи в результате отщепления двух атомов водорода представляет собой обычно эндотермическую реакцию, на которую затрачивается 28—30 *ккал/моль*, превращение 1,2-дигидробензола (циклогексадиена-1,3) в бензол и водород является слабоэкзотермическим процессом и имеет тенденцию протекать спонтанно с выделением энергии:

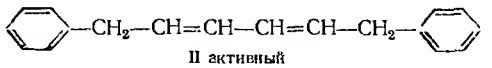


Термодинамическая стабильность (или низкое содержание энергии) бензола и соответственно его малая реакционная способность являются отличительными признаками ароматичности. Вычисления на основе термохимических данных показывают, что бензол вследствие резонанса стабильней гипотетического нерезонансного циклогексатриена на 36 *ккал/моль* (Полинг, 1933).

1,6-Дифенилгексатриен-1,3,5 (I) содержит сопряженную систему с открытой цепью. Эта система приближается по стабильности к инертной триеновой системе бензола. Это соединение необычайно устойчиво к окислению щелочным перманганатом и не присоединяет бромистый водород (Кун, 1928). Система с открытой цепью сопряжена на концах с бензольными ядрами, которые способствуют резонансу системы в целом. Углеводород I может быть прогидрирован в 1,6-положение до дигидропроизводного II, в котором концевые бензольные ядра уже не сопряжены с цепью. В связи с этим дигидропроизводное II не так стабильно и имеет свойства обычных реакционноспособных полиенов:



I (стабильный)



II активный

Циклооктатетраен не имеет ароматического характера, так как его кольцо не плоское (рис. 17) и не способно к резонансной стабилизации.

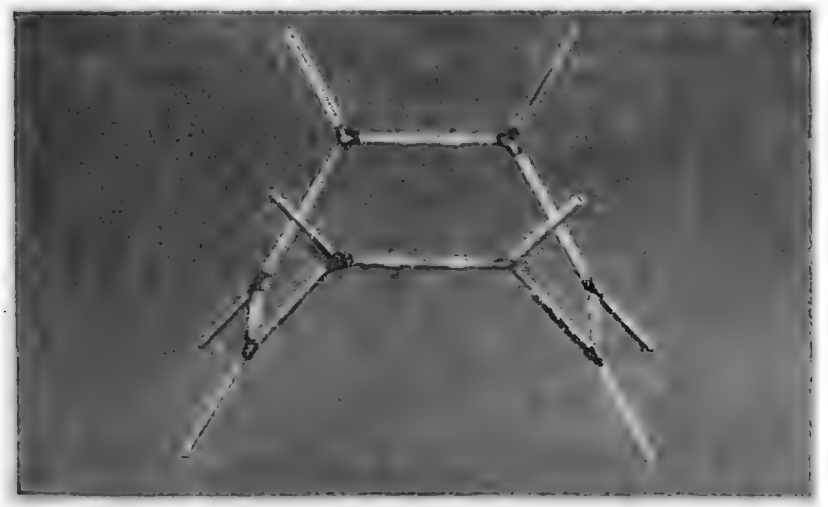


Рис. 17.

Рентгеноструктурные данные, измерение дифракции электронов и данные по диамагнитной восприимчивости показывают наличие в нем чередующихся ординарных и двойных связей длиной 1,46 и 1,33 Å соответственно, входящих в жесткую трехмерную структуру, показанную на рисунке.

Диссимметричная 1,2,5,6-дибензциклооктатетраендикарбоновая кислота, полученная конденсацией 4-бромфталевого альдегида с *о*-фенилендиацетонитрилом и последующим омылением, была разделена че-

рез бруциновую соль на оптически активные энантиомеры с $[\alpha]_D = +71°$ и $-62°$ (Мислоу, 1962).

16.8 Электронное строение молекулы бензола. Свойства бензола интерпретируются теорией молекулярных орбит следующим образом. Каждый атом углерода может иметь три связи, гибридизованные тригонально по типу sp^2 и лежащие в одной плоскости (см. том I; 5.9, рис. 41). При этом наиболее прочная σ-связь образуется в том случае, когда валентный угол имеет значение 120°. Эти условия выполнены в уникальном случае шестиуглеродного цикла, поэтому бензол имеет плоский цикл, прочно связанный σ-связями (рис. 18,*а*). Эти условия также являются идеальными для многократного перекрывания *p*-орбит (рис. 18,*б*). Так как система циклическая, каждая *p*-орбита перекрывает орбиты соседних атомов со специфической широкой делокализацией

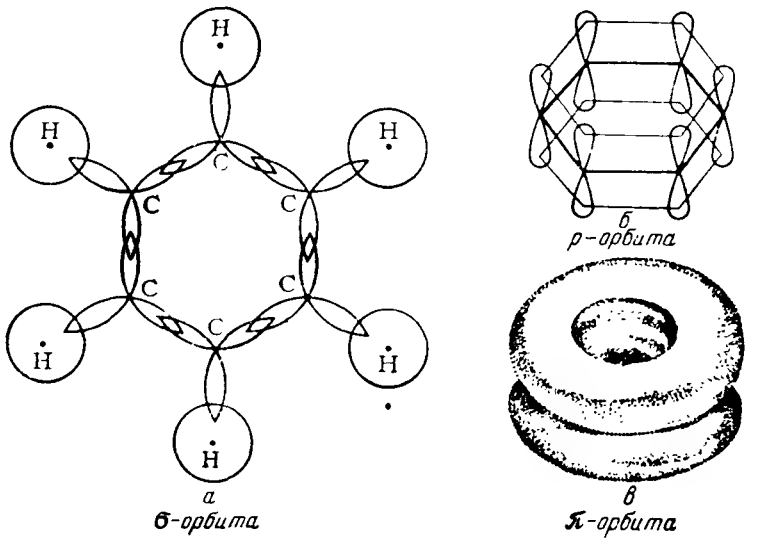


Рис. 18.

и соответственно высокой энергией резонанса. Электронное облако π-орбиты имеет вид пары бубликов (рис. 18,*в*), и все шесть связей в бензоле идентичны по своему характеру.

На каждой π-орбите расположено только два электрона (запрет Паули). Две π-орбиты обнимают все шесть ядер. Их нодальные плоскости перпендикулярны плоскости кольца; одна π-орбита имеет нодальную плоскость параллельную кольцу.

Теория молекулярных орбит дает простое объяснение того факта, что циклооктатетраен лишен ароматичности; для перекрывания атомных орбит требуется копланарность атомов.

ВОПРОСЫ И УПРАЖНЕНИЯ

1. Предложите синтез циклогександикарбоновой-1,3 кислоты, аналогичный синтезу 1,4-изомера по Перкину (см. 16.3). Как получить эфир тетракарбоновой кислоты, необходимый для этих синтезов?
2. Может ли быть применен абсолютный метод определения структуры по Кёрнеру для трех изомерных триметилбензолов?
3. Объясните, почему принцип Кёрнера требует именно такой нумерации атомов в формуле Ладенбурга (см. 16.5)?
4. Напишите формулы шести диаминобензойных кислот и объясните значение результатов, полученных Гриссом при декарбоксилировании этих соединений.
5. Какой тип изомерии возможен в бензолгексабромиде?
6. Вычислите молекулярное отношение продуктов реакции, образующихся при озонировании 1,2,4-триметилбензола, основываясь на теории резонанса и исходя из двух возможных формул Кекуле.

Глава 17*

РЕАКЦИИ ЗАМЕЩЕНИЯ В АРОМАТИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

17.1 Механизм реакций электрофильного замещения. — Большинство функциональных производных ароматических углеводородов может быть получено при помощи одной из пяти обычно применяемых реакций замещения.

Бромирование:

$$C_6H_6 + Br_2 \xrightarrow{FeBr_3} C_6H_5Br + HBr \qquad (1)$$

Алкилирование по Фриделю — Крафтсу:

$$C_6H_6 + CH_3Cl \xrightarrow{AlCl_3} C_6H_5CH_3 + HCl \qquad (2)$$

Ацилирование по Фриделю — Крафтсу:

$$C_6H_6 + CH_3COCl \xrightarrow{AlCl_3} C_6H_5COCH_3 + HCl \qquad (3)$$

Нитрование:

$$C_6H_6 + HONO_2 \longrightarrow C_6H_5NO_2 + H_2O \qquad (4)$$

Сульфирование:

$$C_6H_6 + HOSO_3H \longrightarrow C_6H_5SO_3H + H_2O \qquad (5)$$

Хлорирование или бромирование (реакция 1) проводится в присутствии ионного катализатора ($FeBr_3$, $AlCl_3$, $SbCl_5$, I_2) и, кроме того, отличается от галоидирования олефинов тем, что является реакцией замещения, а не присоединения. Для алкилирования (реакция 2) и ацилирования (реакция 3) по Фриделю — Крафтсу требуются аналогичные катализаторы ($AlCl_3$, BF_3, HF, H_2SO_4). Во всех этих трех реакциях катализатор взаимодействует с реагентом с образованием катионоидного электрофильного агента, который и является атакующей частицей:

$$Br_2 + FeBr_3 \longrightarrow Br^+ [FeBr_4]^-$$

$$CH_3Cl + AlCl_3 \longrightarrow \overset{+}{C}H_3[AlCl_4]^-$$

$$CH_3COCl + AlCl_3 \longrightarrow CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}{}^+ [AlCl_4]^-$$

---

* Перевод А. И. Гуревича.

Нитрование (реакция 4) включает атаку ионом нитрония NO_2^+ (Инголд и Хьюз). Реакцию эту часто проводят в смеси азотной и серной кислот. Наличие в этой смеси иона нитрония установлено по величине депрессии температуры застывания серной кислоты при добавлении азотной кислоты, которая точно в четыре раза превышает таковую для молекулярного раствора. В соответствии с уравнением реакции количество образуются четыре иона:

$$HNO_3 + 2H_2SO_4 \longrightarrow NO_2^+ + H_3O^+ + 2HSO_4^-$$

В растворе уксусной кислоты нитрование протекает в две стадии, из которых более медленной является образование иона нитрония. Нитрование можно также проводить действием различных устойчивых солей нитрония, таких, как тетрафторборат нитрония, легко получаемый с выходом 94% прибавлением безводного фтористого водорода к раствору азотного ангидрида в нитрометане при —20 °С и насыщением раствора фтористым бором (Ола, 1956—1961):

$$N_2O_5 + 2HF + 2BF_3 \longrightarrow 2[NO_2]^+[BF_4]^- + H_2O$$

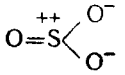
Нитрование бензола, толуола или хлорбензола проводят при охлаждении льдом, постепенно прибавляя ароматическое соединение к нитрующему агенту:

$$ArH + [NO_2]^+[BF_4]^- \longrightarrow ArNO_2 + HF + BF_3$$

Менее реакционноспособные соединения (например, нитробензол) нитруют при повышенной температуре (20—130 °С), более реакционноспособные (нафталин, тиофен) нитруют в 5—10%-ном эфирном растворе. Выходы продуктов мононитрования колеблются в пределах 65—90%. Ароматические соединения можно также нитровать смесью нитрилхлорида NO_2Cl и безводного тетрафторбората серебра $AgBF_4$:

$$ArH + NO_2Cl + AgBF_4 \longrightarrow ArNO_2 + AgCl + HF + BF_3$$

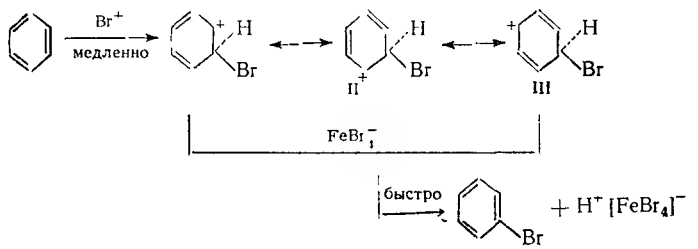
Сульфирование ароматических углеводородов изучено значительно менее обстоятельно, чем нитрование, тем не менее было показано, что действующим агентом здесь, вероятно, является серный ангидрид, в котором атом серы сильно электрофилен:



Таким образом, все приведенные выше реакции являются реакциями электрофильного замещения и обычно проводятся в среде с высокой диэлектрической постоянной, которая способствует ионизации.

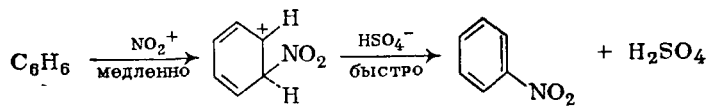
Изучение кинетики реакций бромирования и нитрования показало, что стадия, определяющая скорость процесса, является бимолекулярной (реакция S_E2), т. е. скорость зависит от концентрации реагента и ароматического соединения. Данные о том, что повышение полярности растворителя не увеличивает скорость замещения, являются косвенным доказательством того, что ионные заряды не возникают и не исчезают в стадии, определяющей скорость реакции. В случае бромирования приведенный механизм реакций совместим с этим положением, а также с данными, излагаемыми ниже. Ион бромония, донором которого является $Br^+[FeBr_4]^-$, взаимодействует с бензолом с образованием иона, в котором положительный заряд распределен между тремя атомами углерода (I—III); в быстрой стадии реакции протон, находящийся у

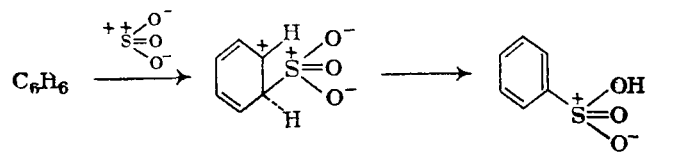
атакуемого центра, захватывается $[FeBr_4]^-$ или другим анионом, в результате чего образуется бромбензол:



Следует отметить, что промежуточный гибридный ион изображен с атомом водорода под плоскостью и с атомом брома над плоскостью молекулы. Это показывает, что Br^+ атакует из области над (или под) плоскостью ароматического ядра, в результате чего подвергающийся замещению атом углерода становится тетраэдрическим. Превращение атома углерода, имеющего ароматические связи, лежащие в одной плоскости, в атом с четырьмя направленными к углам тетраэдра алифатическими связями представляет собой переход от sp^2- и sp^3-гибридизованным электронным орбитам. Гибридный катион (I—III) называется ионом арония (см. том I; 9.7); комплекс, образующийся при взаимодействии иона арония с анионом, называется σ-комплексом, так как и вступающий заместитель и атом водорода связаны с углеродом σ-связью. Цоллингер[1] (1956) подчеркивает, что этот σ-комплекс является промежуточным соединением, а не переходным состоянием.

Нитрование и сульфирование протекают аналогично:





Реакции Фриделя — Крафтса включают атаку электрофильным агентом, например $\overset{+}{C}H_3$ или $CH_3\overset{+}{C}=O$; акцептором протона в данном случае являются ионы $AlCl_4^-$ или $FeBr_4^-$.

Доказательства того, что отщепление протона не является стадией, определяющей скорость реакции, были приведены Меландером[2] (1950—1957), показавшим, что на обычные реакции ароматического замещения не влияет замена водорода* на дейтерий (атомный вес 2) или тритий (атомный вес 3). Колебательная энергия связи углерода с различными изотопами водорода обратно пропорциональна их атомному весу.

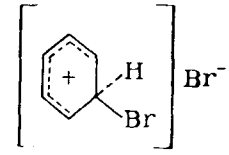
[1] Генрих Цоллингер; родился в 1919 г. в Аарау (Швейцария); доктор наук Политехнического института в Цюрихе (ученик Фирц-Давида).

[2] Ларс Меландер; родился в 1919 г. в Стокгольме (Швеция); доктор философии Стокгольмского университета

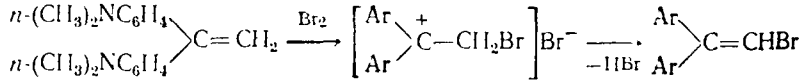
* Иногда, когда хотят подчеркнуть отличительные особенности водорода с атомным весом 1, его называют протий.

Как показывает расчет, если стадией, определяющей скорость реакции замещения, является расщепление связи C—H, то замена протия на дейтерий должна приводить к замедлению реакции в 5—8 раз, а при замене на тритий — в 20—30 раз. Меландер нашел, что содержащие тритий углеводороды нитруются и бромируются с такой же скоростью, как и соответствующие обычные протиевые соединения. Аналогичное явление наблюдалось при нитровании дейтеробензола (Лауэр[1] и Ноленд[2], 1953).

17.2 **Ариниевые соли (σ-комплексы).** — Ионный продукт взаимодействия бензола с Br^+, изображенный выше формулами I—III как гибрид трех резонансных структур, можно представить также в виде комплекса ариниевого иона с Br^-:



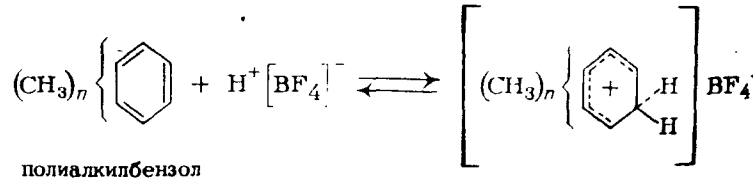
Это биполярное промежуточное соединение уже не обладает стабильностью ароматического ядра, но оно стабилизовано резонансом и должно быть способно к существованию. Действительно, аналогичное соединение II было выделено Пфейффером[3] и Видцингером (1928) при бромировании 1,1-(ди-*п*-диметиламинофенил)-этилена (I). Двойная связь в этом веществе обладает ароматическим характером, так как конечным продуктом реакции является не дибромид, а продукт замещения III:



I II III

Промежуточное соединение II, аналогичное приведенному выше комплексу, окрашено в глубокий синий цвет; соответствующее соединение с метоксильными группами вместо диметиламиногрупп при действии паров брома дает преходящее красно-фиолетовое окрашивание, но промежуточное соединение в этом случае выделено не было.

Еще более близкую аналогию представляет работа Мак-Колей[4] и Лайена (1951—1959), получивших σ-комплексы полиалкилбензолов с фтористым водородом и фтористым бором:



полиалкилбензол σ-комплекс

[1] Уолтер М. Лауэр; родился в 1895 г. в Томасвилле (Пенсильвания, США), доктор философии университета в Миннесоте (ученик Хантера).

[2] Уэйланд Е. Ноленд; родился в 1926 г. в Мэдисоне (Висконсин, США), доктор философии Гарвардского университета (ученик Бартлетта).

[3] Пауль Пфейффер (1875—1951); родился в Эльберфельде; доктор философии Цюрихского университета (ученик Вернера). Лит.: Helv. Chim. Acta, **36**, 2032 (1953).

[4] Дэвид Мак-Колей; родился в 1913 г. в Чикаго (ученик Р. Джонсона)

Поскольку реакция включает взаимодействие ароматического углеводорода с протоном, степень протекания реакции может служить непосредственной мерой основности углеводорода. Бензол является слишком слабым донором электронов, чтобы действовать в качестве эффективного σ-основания, но ксилолы и более высоко алкилированные бензолы при распределении их между *н*-гептаном и жидким фтористым водородом в присутствии соответствующего количества фтористого бора образуют комплексы, которые переходят в неорганический слой. Так как стабильность σ-комплекса изменяется в зависимости от природы, числа и расположения алкильных групп, возможно разделение смеси углеводородов фракционной экстракцией. Если три изомерных ксилола обработать ограниченным количеством фтористого бора в присутствии избытка фтористого водорода, то *м*-ксилол, как наиболее сильное основание, извлекается в первую очередь, а *п*-ксилол — в последнюю.

Ниже приведены относительные коэффициенты распределения некоторых полиметилбензолов между *н*-гептаном и системой $HF—BF_3$, отнесенные к коэффициенту для *п*-ксилола, принятому за единицу:

Метильные группы	Коэффициент распределения	Метильные группы	Коэффициент распределения
$(CH_3)_2$ (1,4)	1	$(CH_3)_4$ (1,2,3,4)	170
$(CH_3)_2$ (1,2)	2	$(CH_3)_3$ (1,3,5)	2800
$(CH_3)_2$ (1,3)	20	$(CH_3)_4$ (1,2,3,5)	5600
$(CH_3)_3$ (1,2,4)	40	$(CH_3)_5$	8700
$(CH_3)_4$ (1,2,4,5)	120	$(CH_3)_6$	89 000

Следует отметить, что коэффициенты распределения количественно отвечают скоростям ароматического электрофильного замещения. Логарифм относительной скорости V галоидирования метилбензолов находится в линейной зависимости от логарифма их относительной основности *B* (Кондон[1], 1952):

$$\lg V = 1{,}27 \lg B + a$$

где *a* — константа.

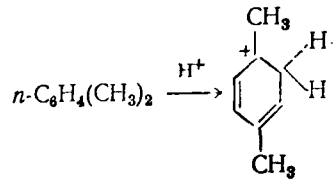
Это уравнение является еще одним доказательством роли σ-комплексов в реакции ароматического галоидирования. Поскольку было показано, что между галоидированием и другими реакциями замещения толуола существует соотношение типа отношения Гаммметта (Браун, 1953), весьма вероятно, что σ-комплексы участвуют в большинстве электрофильных реакций ароматического замещения.

Основность метилбензолов по отношению к хлористому водороду, вероятно, обусловлена образованием π-комплексов (Браун, 1952). Так как относительная основность по отношению к HCl недостаточно согласуется с относительными скоростями галоидирования метилбензолов, возможно, что π-комплексы не играют значительной роли в электрофильном ароматическом замещении.

Поскольку относительные основности по отношению к $HF—BF_3$ согласуются со скоростями электрофильного ароматического замещения, орто- и пара-направляющие группы должны способствовать увеличению основности. Метильная группа в мета-положении к присоединенному протию в некоторой степени способствует увеличению стабильности аро-

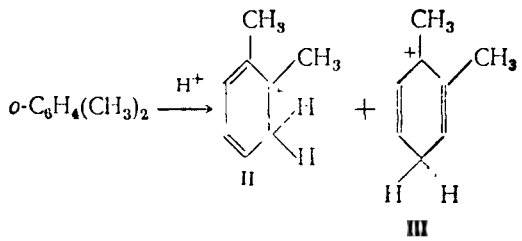
[1] Фрэнсис Е. Кондон; родился в 1919 г. в г. Абингтоне (Массачусетс, США); доктор философии Гарвардского университета (ученик Бартлетта).

ниевого иона, а та же группа в орто- или пара-положении увеличивает стабильность весьма существенно. Все четыре положения в *п*-ксилоле являются орто-положениями по отношению к одной и мета- по отношению к другой метильной группе. Как это показано в формуле, существенное увеличение стабильности, обусловленное орто-метильной группой, происходит благодаря участию третичного арониевого иона:



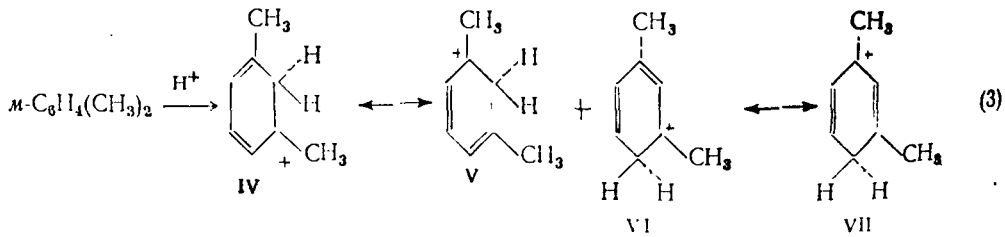
(1)

В *о*-ксилоле два центра находятся в орто-положении к одной метильной группе и в мета-положении — к другой (II), а два центра находятся в пара-положении к одной метильной группе и в мета-положении к другой (III):



(2)

В *м*-ксилоле три центра находятся либо в орто-положении к обеим метильным группам (V), либо в орто-положении к одной и в пара-положении к другой (VI):



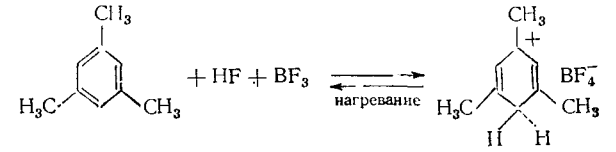
(3)

Подобные рассуждения делают понятной особенно значительную основность 1,3,5-триметилбензола.

В то время как Мак-Колей и Лайен изучали взаимодействие ароматических углеводородов с фтористым бором и избытком фтористого водорода, Ола[1] (1958—1961) изучил эту реакцию, прибавляя точно 0,5 *моль* фтористого бора к перемешиваемой двухфазной смеси 0,5 *моль* жидкого фтористого водорода и 0,5 *моль* толуола, *м*-ксилола, мезитилена или изодурола (1,2,3,5-тетраметилбензола) при температуре от —20° до —80 °С. В каждом случае поглощение газа происходило с образованием яркоокрашенного гомогенного комплекса с молярным отношением компонентов 1 : 1 : 1, который был охарактеризован температурой застывания, температурой разложения и электропроводностью.

[1] Георг А. Олах; родился в 1927 г. в Будапеште (Венгрия); доктор философии Будапештского университета (ученик Земплена).

σ-Комплекс мезитилена окрашен в желтый цвет, т. пл. — 15 °С.



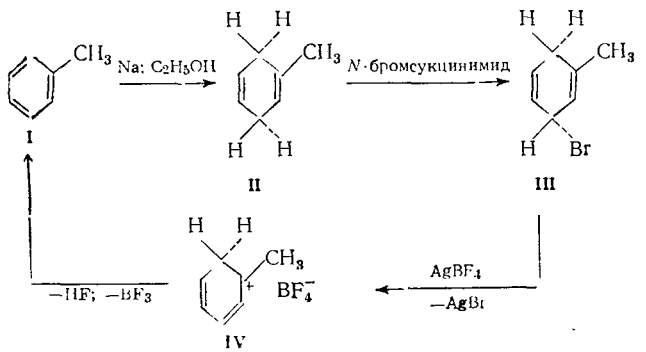
(4)

Цвет и температура плавления комплексов:

	Т. пл., °С	Цвет
Комплекс толуола	—65	Желто-зеленый
» *м*-ксилола	—55	Желтый
» изодурола	—10	Оранжевый

О солеобразном характере комплексов можно судить по величине удельной электропроводности и нерастворимости их в органических растворителях.

Синтез комплекса толуола является дальнейшим доказательством его строения. 1-Метилциклогексадиен-1,4 (II), полученный по методу Вибо (1950) восстановлением толуола натрием и спиртом в жидком аммиаке и очищенный через тетрабромид (т. пл. 171 °С), при обработке N-бромсукцинимидом образует монобромид III. При постепенном добавлении к бромиду тетрафторбората серебра при —60 °С растворение реагента в органическом слое сопровождается немедленным осаждением бромистого серебра и образованием комплекса IV (т. пл. —64 °С):

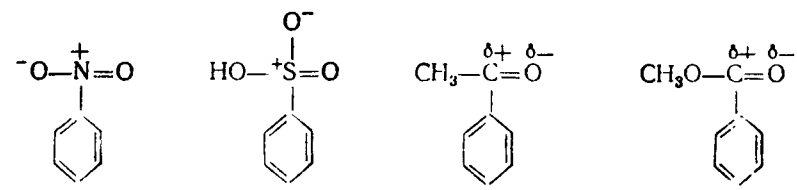


При нагревании комплекса выделяется фтористый бор и остается двухфазная система, состоящая из толуола (90%) и фтористого водорода. Установлено, что соли того же типа образуются в качестве промежуточных соединений в условиях типичных реакций Фриделя — Крафтса.

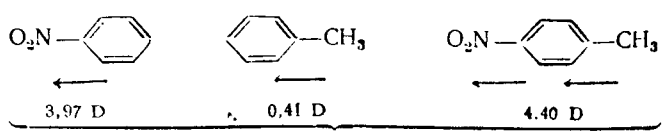
17.3 Индукционный эффект заместителей. — Заместитель, уже имеющийся в бензольном кольце, часто заметно влияет на легкость протекания любой из перечисленных пяти реакций электрофильного замещения. Некоторые группы уменьшают активность или дезактивируют бензольное кольцо в отношении последующего замещения, а другие группы обладают активирующим эффектом и делают возможным протекание замещения в более мягких условиях, чем те, которые требуются для замещения самого бензола. Так, бензол можно нитровать смесью концентрированных азотной и серной кислот при 60 °С, но для превращения нитробензола в динитробензол требуется примене-

ние дымящей азотной и концентрированной серной кислот при 95 °С. Нитрогруппа, таким образом, является дезактиватором. С другой стороны, фенол можно нитровать 20%-ной азотной кислотой при 25 °С; гидроксил, следовательно, активирует бензольное ядро для замещения.

Активирующее или дезактивирующее влияние заместителя обусловлено индукционным эффектом, который может действовать в двух направлениях. Группа, в которой ключевой атом, непосредственно связанный с кольцом, заряжен положительно или положительно поляризован, отталкивает атакующую электрофильную частицу и таким образом уменьшает способность к замещению. Группа, которая не несет положительного заряда, но которая является электронопритягивающей, также обладает дезактивирующим индукционным эффектом. Поскольку нитрогруппа содержит семиполярную связь, атом азота в ней несет положительный заряд, что делает эту группу в сильной степени электронопритягивающей. Так, нитрогруппа оттягивает электроны и таким образом уменьшает электронную плотность во всех положениях кольца и делает их менее восприимчивыми к атаке Br^+, NO_2^+ и т. д. Положительный полюс триметиламмониевой группы—$N^+(CH_3)_3$ обладает наиболее сильным дезактивирующим действием. В сульфогруппе положительно заряженный ключевой атом примыкает к кольцу и также является сильно дезактивирующим. В карбонильных группах кетонов и эфиров атом углерода частично поляризован и обладает дезактивирующим индукционным эффектом, который, однако, не является столь сильным, как у нитрогруппы.



Направление и величину индукционных эффектов различных групп можно вывести из данных дипольных моментов. Бензол, как и *п*-ксилол, не обладает дипольным моментом, но у толуола наблюдается небольшой дипольный момент (0,41D), а у нитробензола он становится весьма значительным (3,97D). Экспериментальные наблюдения не дают указания, смещает ли метильная группа электронную плотность так же, как нитрогруппа или противоположным образом, но ответ на этот вопрос может быть получен из наблюдения, что дипольный момент *п*-нитротолуола равен 4,40D, что хорошо совпадает с суммой указанных выше величин, а не с их разностью. Таким образом, заместитель, находящийся в пара-положении, содействует смещению электронов в том же направлении, что и первый заместитель. Если нитрогруппа у одного конца молекулы притягивает электроны, то метильная группа у другого конца должна их отталкивать:



Дипольные моменты (бензольный раствор)

Такой метод сравнения позволяет установить направление индукционного эффекта данной группы, а величину находят из дипольного момента монозамещенного производного бензола (табл. 13).

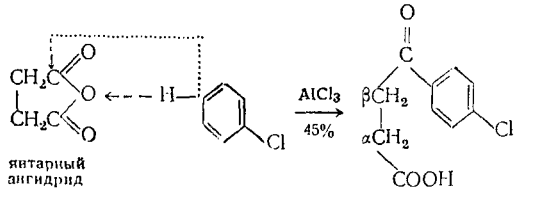
Таблица 13

Дипольные моменты производных бензола в бензольном растворе при 22—25 °С

Электронопритягивающие группы		Электроноотталкивающие группы	
заместитель	дипольный момент, D	заместитель	дипольный момент, D
$-NO_2$	3,97	$-N(CH_3)_2$	1,58
$-CN$	3,90	$-NH_2$	1,52
$-COCH_3$	2,93	$-OH$	1,61
$-CHO$	2,75	$-OCOCH_3$	1,52
$-COOC_2H_5$	1,91	$-OCH_3$	1,16
$-Cl$	1,56	$-CH_3$	0,41
$-Br$	1,53		
$-I$	1,30		
$-COOH$	1,0		

Свойства сильно ионизованных групп нельзя характеризовать данным экспериментальным методом, но эти группы можно классифицировать как электронопритягивающие, если они действуют подобно нитрогруппе, и как электроноотталкивающие, если они действуют противоположным образом.

Нитро- и нитрильная группы являются мощными дезактиваторами, за ними следуют группы, содержащие карбонил, а галогены и карбоксил являются слабо электронопритягивающими. При нитровании, сульфировании и галоидировании наличие единственной дезактивирующей группы приводит лишь к необходимости проводить реакцию в более жестких условиях, чем в отсутствие заместителя. В случае реакций Фриделя — Крафтса уже присутствие единственной сильно электронопритягивающей группы вызывает полное подавление реакции. Например, нитробензол не удается ни алкилировать хлористым алкилом в присутствии хлористого алюминия, ни ацилировать хлористым ацетилом или уксусным ангидридом с тем же катализатором. Аналогично индифферентными в отношении реакций Фриделя — Крафтса являются ароматические нитрилы, кетоны, альдегиды, эфиры и кислоты. Слабо дезактивирующий атом хлора не останавливает реакцию Фриделя—Крафтса, но выходы получаются более низкими. Так, хлорбензол можно ацилировать янтарным ангидридом, но продукт реакции — β-(*n*-хлорбензоил)-пропионовая кислота образуется лишь с выходом 45% (данные двух лабораторий):

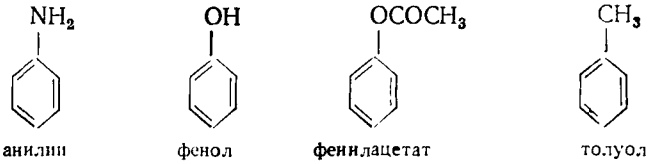


янтарный ангидрид

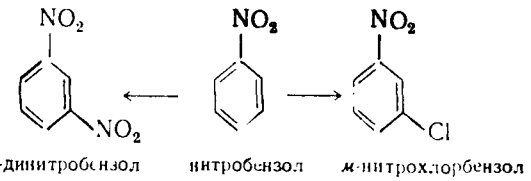
β-(*n*-хлорбензоил)-пропионовая кислота

В тех же условиях выход β-бензоилпропионовой кислоты из бензола составляет 90%.

Электроноотталкивающие группы смещают электроны таким образом, что увеличивают электронную плотность доступных центров молекулы и таким образом активируют эти положения для электрофильной атаки. Ароматические индукционные эффекты нельзя вычислить из индукционных эффектов групп в алифатических системах из-за влияния резонанса, как это описано ниже, но их можно вывести из дипольных моментов, приведенных в табл. 13, так как дипольный момент отражает характер группы, связанной с резонансной ароматической системой. Так, амино- и оксигруппы, а также их производные влияют на активность особенно сильно; метильная группа является слабым активатором.

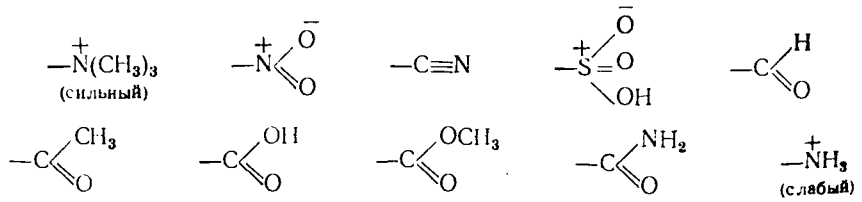


17.4 **Направляющий эффект заместителей.** — Некоторые группы направляют входящий заместитель в мета-положение. К ним принадлежит нитрогруппа. Нитробензол при дальнейшем нитровании образует *м*-динитробензол; при хлорировании из него образуется *м*-нитрохлорбензол:

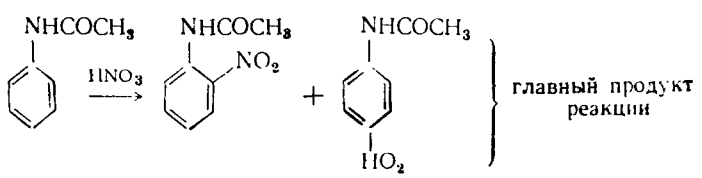


Продуктом сульфирования является *м*-нитробензолсульфокислота.

Другие мета-ориентанты приведены ниже в порядке уменьшения их влияния. Сильно ионизированный триметиламмоний возглавляет этот перечень; в соответствии с этим нитрат фенилтриметиламмония замещается очень трудно и исключительно в мета-положение. В то же время аммонийная группа $-\overset{+}{N}H_3$ является слабым мета-ориентантом:



Группы второго типа заставляют заместитель вступать в орто- или пара- или в оба эти положения. Пара-ориентирующее влияние обычно является более сильным, чем орто-ориентирующее, примером чего служит нитрование ацетанилида:

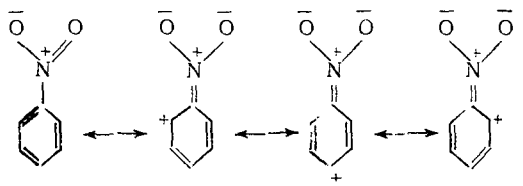


Все мета-направляющие группы являются также дезактиваторами, а большинство орто- и пара-направляющих групп обладают активирующим индукционным эффектом. Галоиды, однако, обладают дезактивирующим эффектом, но тем не менее направляют замещение в орто- и пара-положения. Таким образом, направление замещения не определяется природой индукционного эффекта. Ниже приведен ряд орто- и пара-ориентантов:

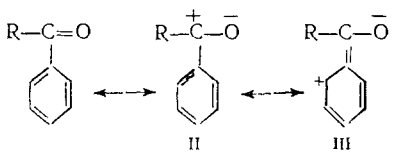
$\underbrace{-N(CH_3)_2 \quad -NH_2 \quad -OH}_{\text{(очень сильные)}} \quad -OCH_3 \quad -NHCOCH_3 \quad -OCOCH_3$

$-CH_3 \quad -Cl(Br, I) \quad -C_6H_5 \quad -CH_2COOH \quad -CH{=}CHCOOH$

Фактором, определяющим направление замещения, является в большинстве случаев резонансный эффект. Нитробензол можно представить, как резонансный гибрид четырех структур:



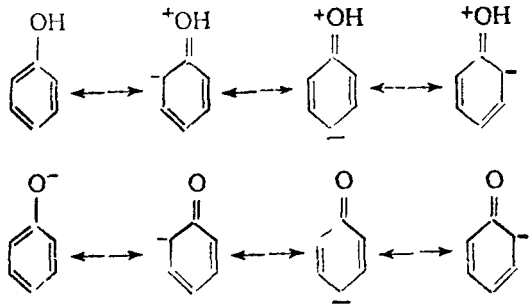
Так как резонансная стабилизация возможна только для структур с одним и тем же порядком и расположением атомов, во всех структурах атомы лежат в одной плоскости. Эффект резонанса в нитробензоле приводит к тому, что положительно заряженные центры размещаются в орто- и пара-положениях, и, таким образом эти положения становятся особенно недоступными для электрофильных агентов; мета-углеродные атомы дезактивируются в результате индукции, как и остальные атомы кольца, но они представляют собой по крайней мере более доступные для атаки места, чем орто- и пара-положения. Так, нитробензол нитруется с трудом из-за индукционного отталкивания NO_2^+, и при этом наблюдается мета-ориентация вследствие резонанса. Аналогично можно объяснить более слабое направляющее влияние менее сильных электронопритягивающих карбонильных функций (формула I), поскольку разделение зарядов в карбонильной группе (формула II) усиливается в результате распределения положительного заряда в кольце, затрудняющего электрофильное замещение (формула III):



II III

Хотя гидроксильная группа в алифатических соединениях является электронопритягивающей, гидроксил, примыкающий к бензольному кольцу, как показывают дипольные моменты, является сильно электроноотталкивающим. Таким образом, высокая восприимчивость фенола к электрофильному замещению обусловлена индукционным эффектом. Резонанс здесь также возможен, так как пара неподеленных элек-

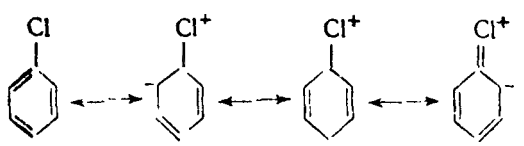
тронов кислорода способна смещаться с образованием двойной связи и разделением зарядов:



Распределение отрицательного заряда между тремя центрами увеличивает электронную плотность в этих положениях и приводит к орто- и пара-замещению.

Замена фенольного водорода метилом или ацетилом приводит к некоторому уменьшению индукционной активации, но не влияет на направление замещения, обусловленное резонансом. Отрицательный полюс фенокси-иона обладает мощным индукционным эффектом и делает кольцо даже более восприимчивым к электрофильному замещению, чем у неионизованного фенола; резонанс вновь обусловливает орто- и пара-ориентацию. У неионизованной аминогруппы, подобно гидроксилу, имеется ключевой атом с неподеленными электронами, и индукционный и резонансный эффекты в аминах подобны таковым у фенолов.

Галоидные заместители представляют собой особый случай. Резонанс обогащает электронами орто- и пара-положения и определяет ход замещения.

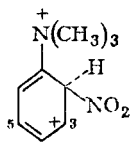


Однако в отличие от других орто-пара-направляющих групп ароматический галоид, подобно алифатическому, является электронопритягивающим и, таким образом, индукционный эффект дезактивирует кольцо. Поэтому хлорбензол нитруется труднее, чем бензол. О частично двоесвязанном характере хлора в ароматических соединениях можно судить по уменьшению длины связи (в Å):

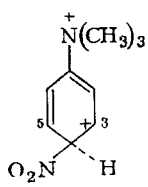
CH_3—Cl	1,76
C_6H_5—Cl	1,70

Поведение триметиламмониевой группы еще не нашло полного объяснения. Она является наиболее сильной из известных дезактивирующих групп и направляет замещение исключительно в мета-положение. Объяснение, выдвинутое в случае нитробензола, неприменимо здесь, так как при четырех фиксированных ковалентных связях азота на этом атоме фиксирован полный положительный заряд. Таким образом, заряд иона $C_6H_5N^+(CH_3)_3$ не может свободно смещаться в какое-либо положение кольца; ионный азот обладает оболочкой из восьми электронов и не имеет пары электронов, которую он мог бы поделить с углеродом. В одной гипотезе постулируются ариниевые ионы, которые могут вести к орто-, мета- и пара-нитропроизводным. Из трех возмож-

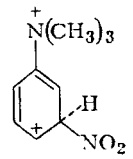
ных промежуточных соединений I—III, в первых двух положительный заряд может размещаться в положениях 1, 3 и 5, и таким образом окажется (у углерода 1) в смежном положении с зарядом на азоте. В ионе III, промежуточном в образовании мета-производного, два положительных заряда максимально разделены.



I

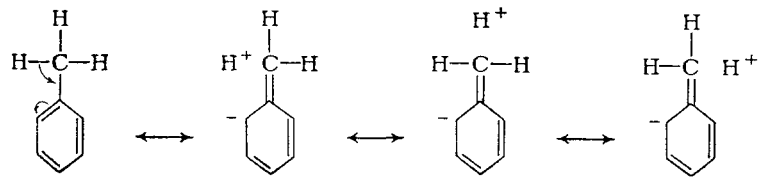


II



III

Метильная группа в толуоле является слабо электроноотталкивающей и обусловливает увеличение реакционной способности, которое, однако, меньше, чем при наличии гидроксила или аминогруппы. То, что метил также ориентирует в орто- и пара-положения, требует еще объяснения, хотя это и не очень существенно, поскольку направляющий эффект слабый. Резонанс типа, изображенного ниже, здесь невозможен, и длина связи С—С, соединяющей метильную группу с ядром, та же, что и у алифатических ординарных углеродных связей.



Возможное объяснение основано на эффекте гиперконьюгации. Считают что электроны каждой из трех С—Н-связей участвуют в смещении таким же образом, как и неподеленные электроны кислорода, азота или галоида, но в меньшей степени. Кроме того, атака орто- и пара-положений нуклеофильным агентом приводит к перемещению части положительного заряда на углерод 1 с образованием третичного карбониевого иона и понижением энергии системы.

При введении галоида в боковую цепь метильная группа приобретает свойства мета-ориентанта. В то время как при нитровании толуола получается только 4% мета-изомера, ω-хлорпроизводные дают следующие количества *м*-нитросоединений (в %):

$C_6H_5CH_2Cl$	12
$C_6H_5CHCl_2$	34
$C_6H_5CCl_3$	64

Наличие в этих соединениях большого числа электронопритягивающих атомов галоида приводит к смещению электронов, достаточному для того, чтобы сделать атом углерода боковой цепи положительно заряженным по отношению к кольцу.

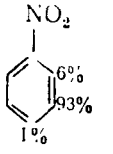
Данные, характеризующие мета-замещение, показывают ослабление передачи индукционного эффекта по мере удаления нитрогруппы

от ароматического кольца. Содержание мета-замещенных составляет (в %):

$C_6H_5NO_2$	93
$C_6H_5CH_2NO_2$	50
$C_6H_5CH_2CH_2NO_2$	13

17.5 Мета-замещение. — Правила ориентации полезны для предсказания главных продуктов реакций замещения, но они говорят лишь о преобладающем, а не об исключительном продукте реакции. Тщательное количественное изучение реакций замещения было проведено голландскими химиками Голлеманом[1], Вибо и др. Для определения точного соотношения присутствующих в реакционных смесях даже малых количеств изомеров, получающихся при различных реакциях замещения (обычно при нитровании), они пользовались физическими методами анализа.

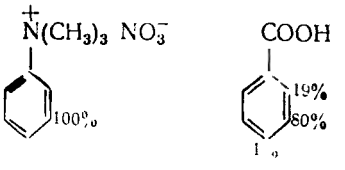
Результаты удобно выражать следующим образом. У соответствующих центров ядра, подвергающегося замещению, надписывают числа, выражающие количество данного изомера, обнаруженного в конечном продукте замещения. Процентный состав изомеров, найденный путем анализа, не следует смешивать с выходами в процентах, которые могут быть практически достигнуты. Так, практически, при нитровании нитробензола может быть получен *м*-динитробензол с выходом 88%, но анализ всей реакционной массы показал, что количество мета-изомера составляет 93%, а орто- и пара-изомеры присутствуют в количестве 6 и 1% соответственно, как это обозначено на формуле.



нитрование

Орто- и пара-изомеры образуются в столь малых количествах, что они легко удаляются при кристаллизации.

Триметиламмониевая группа оказывает еще более сильное влияние, чем нитрогруппа, так как она приводит исключительно к мета-замещению, а карбоксил действует слабее нитрогруппы, так как он допускает протекание в значительной степени орто- и пара-замещения:

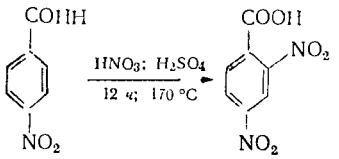


нитрование

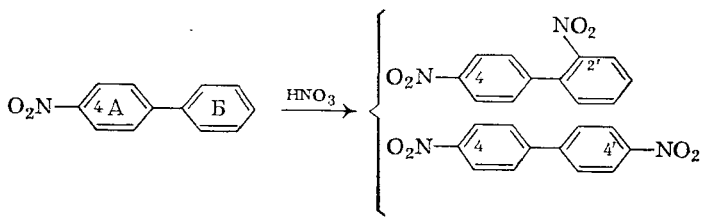
Положительно заряженные или в высокой степени ненасыщенные группы направляют вступающий заместитель в мета-положение вследствие дезактивации всех положений с особым подавлением атаки у орто- и пара-атомов углерода. Иллюстрацией этому служат результаты

[1] Арнольд Фредерик Голлеман (1859—1953); родился в Ойстервике (Голландия), доктор философии Лейденского университета; ученик Франшимона; работал в Амстердамском университете.

нитрования *п*-нитробензойной кислоты смесью дымящей азотной и концентрированной серной кислот. Доступными здесь являются только орто-положения по отношению к карбоксилу или к нитрогруппе, и понятно, что реакция протекает с трудом; орто-замещение подавляется нитрогруппой в большей степени, и введенная группа занимает место в орто-положении к оказывающей более слабое влияние карбоксильной группе; получается 2,4-динитробензойная кислота (т. пл. 182 °С):



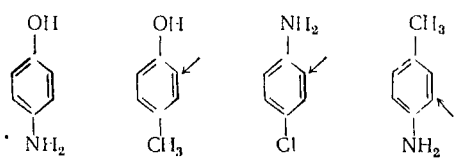
Дезактивирующее влияние мета-направляющих групп обусловливает направление замещения в многоядерных соединениях. В 4-нитродифениле, например, одно из бензольных колец А дезактивировано, а другое — нет, и замещение происходит в орто-(2′-) и пара-(4′-) положения незамещенного кольца Б:



Это же правило справедливо для производных дифенилметана $C_6H_5CH_2C_6H_5$ и дибензила $C_6H_5CH_2CH_2C_6H_5$, которые замещаются предпочтительно в орто- и пара-положения кольца, не содержащего нитро- или другой мета- направляющей группы:

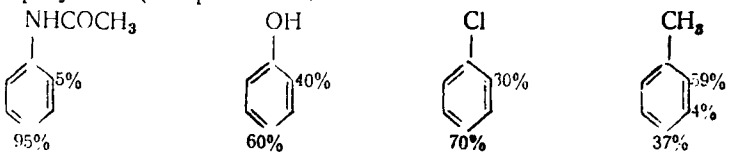
Нитро- или другие аналогичные производные бензофенона замещаются в мета-положении незамещенного кольца.

17.6 Орто- и пара-замещения. — Определение относительной эффективности различных орто- и пара-направляющих групп по степени, в которой идет мета-замещение, является менее точным, чем определение по результатам конкурентной ориентации в одной молекуле двух групп, находящихся предпочтительно в пара-положении друг к другу. В *п*-аминофеноле замещение протекает предпочтительно в орто-положение к аминогруппе, которая, таким образом, обладает более сильным влиянием, чем гидроксил.



Если гидроксил или аминогруппа конкурируют с метильной или другой алкильной группой, или с галоидом, замещение определяется группами $-NH_2$ или $-OH$. Диметиламино-, амино- и оксигруппы настолько превосходят все другие орто- и пара-ориентанты, что амины и фенолы подвергаются особым реакциям замещения, неприменимым к другим ароматическим соединениям. Другие орто- и пара-направляющие группы, включенные в приведенный выше перечень, расположены приблизительно в порядке эффективности, судя по конкурентным реакциям, но для групп со сравнительно низкой эффективностью различия относительно малы. Различие между метильной группой и галоидом, например, столь мало, что *п*-галоидтолуолы обычно образуют смеси двух возможных продуктов замещения.

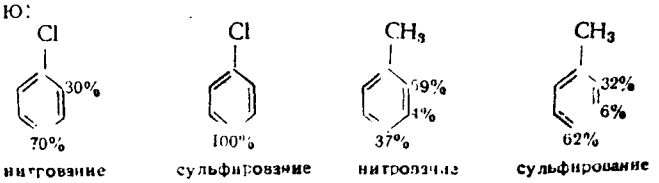
Электроноотталкивающие группы передают активирующее влияние как в орто-, так и в пара-положение, но порядок орто- и пара-замещения меняется в довольно широких пределах, как показано на следующих формулах (нитрование):



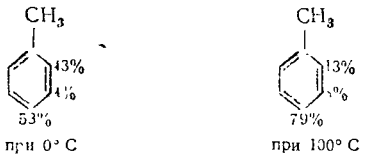
Пара-замещение обычно преобладает над замещением в орто-положение. Толуол является исключением, но соотношение орто- и пара-заместителей сильно зависит от условий реакции и изменяется от 3 : 2 до 2 : 3 в зависимости от нитрующего агента. Метильная группа является малоэффективным членом ряда и допускает некоторое мета-замещение.

17.7 Орто-эффект. — Отношение изомеров, образующихся в реакциях нитрования и галоидирования, очень незначительно зависит от температуры проведения реакции или от пространственных факторов. В орто- и пара-ориентированных реакциях сульфирования и алкилирования по Фриделю — Крафтсу (но не в реакциях нитрования или бромирования) замещающие группы редко занимают орто-положение, особенно если объем направляющей группы велик или если реакцию проводят при высокой температуре. Так как указанные две реакции обратимы, возможно, что заместители SO_3H или R все же вступают в орто-положение, но затем происходит их вытеснение. Однако при ацилировании по Фриделю — Крафтсу, которое не столь легко обратимо, обычно образуются пространственно незатрудненные пара-продукты:

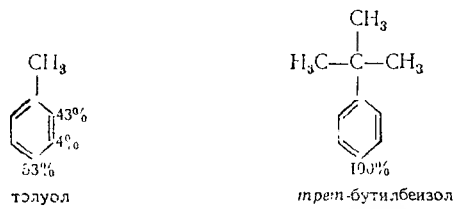
Сравнение количественных данных по соотношению изомеров, образующихся при нитровании и сульфировании хлорбензола и толуола, показывает, что сульфирование подвержено определенному пространственному влиянию:



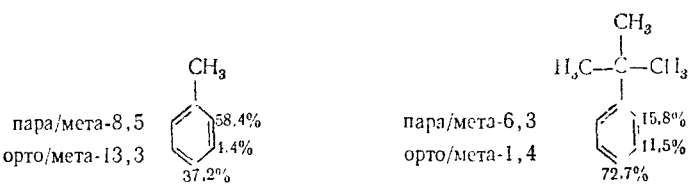
Влияние температуры изучалось для сульфирования толуола при 0° и 100 °С:



Заметное уменьшение отношения орто- и пара-изомеров при более высокой температуре свидетельствует о том, что увеличение колебания групп усиливает орто-эффект. То, что препятствие возрастает также с увеличением размера уже имеющегося заместителя, видно из опытов сульфирования толуола и *трет*-бутилбензола при 0 °С:



Из сравнения результатов нитрования толуола и *трет*-бутилбензола меланжем при 30 °С (Браун, 1951) видно, что даже при нитровании может оказывать влияние пространственный фактор.



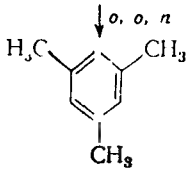
Так как мета-положение не сопряжено с углеродом 1 и, таким образом, не подвергается действию резонансного фактора, это положение служит основой для коррелирования распределения изомеров, а из того, что соотношение пара- и мета-заместителей в основном одинаково для двух углеводородов, следует, что *трет*-бутильная группа не оказывает такого индукционного эффекта, который бы активировал пара- за счет орто-положения. Таким образом, при сравнении с толуолом, 10-кратное уменьшение скорости замещения *трет*-бутилбензола в орто-положение по отношению к мета-положению можно приписать большему пространственному влиянию, оказываемому *трет*-бутильной группой.

17.8 Моно- и полизамещение. — Различие в действии мета-направляющих групп, дезактивирующих бензольное кольцо в реакциях замещения, и влияние орто- и пара-ориентантов, способствующих замещению, приводит к важным последствиям. При нитровании бензола реакция сразу останавливается после введения одной нитрогруппы, так как противодействие замещению настолько увеличивается, что вторую группу можно ввести только в значительно более жестких условиях. Мононитропроизводное может быть получено, таким образом, с высоким выходом без примесей полинитросоединений. Поскольку сульфогруппа принадлежит к тому же типу, углеводороды можно легко превратить в их моносульфокислоты, а для введения второй группы в ме-

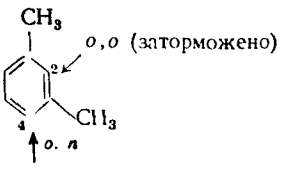
та-положение к первой требуются более жесткие условия. Различные ступени галоидирования также могут быть достигнуты последовательно. В синтезе кетонов по Фриделю — Крафтсу наблюдается максимальное проявление такого влияния, и реакция вообще ограничивается моноза-мещением. Так, даже при употреблении значительного избытка хлористого ацетила и хлористого алюминия бензол превращается только в ацетофенон; дальнейшего замещения не происходит. Введенная мета-направляющая группа подавляет дальнейшую реакцию, и это подавление является причиной обычного удовлетворительного течения синтеза. Другие мета-направляющие группы также подавляют реакции ацилирования и алкилирования по Фриделю—Крафтсу, поэтому эти реакции неприменимы к таким соединениям, как нитробензол, бензальдегид или бензонитрил. Алкилирование по Фриделю—Крафтсу является единственной реакцией, в которой вводимая группа облегчает дальнейшее замещение.

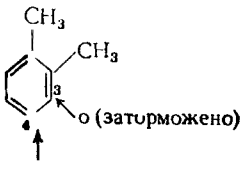
Толуол значительно легче нитруется и сульфируется, чем бензол; метилируется он также легче бензола, и при конденсации бензола с хлористым метилом в присутствии хлористого алюминия образующийся вначале продукт неизбежно взаимодействует с некоторым количеством реагента с образованием полизамещенных продуктов еще до того, как исходное вещество полностью прореагирует.

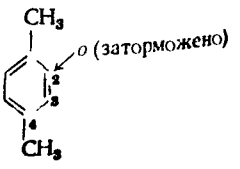
17.9 Реакции полизамещенных соединений. — Когда в подвергающемся замещению веществе имеется более одного заместителя, положение и природа групп могут оказывать либо антагонистическое, либо усиливающее влияние на дальнейшее течение реакции замещения. В мезитилене каждое из трех равноценных положений находится под облегчающим замещение влиянием одной пара- и двух орто-метильных групп, и, следовательно, этот углеводород легко подвергается замещению, несмотря даже на то, что единственное атакуемое положение пространственно затруднено двумя соседними метильными группами:



Для ксилолов, как показывают используемые для разделения реакции сульфирования и десульфирования (см. 18.12), порядок реакционной способности следующий: мета>орто>пара. Наивысшая реакционная способность *м*-ксилола может быть приписана усиливающему влиянию сильной пара- и умеренной орто-ориентации в положении 4, т. е. в месте сульфирования; обе метильные группы оказывают умеренное активирующее влияние в положении 2, но это положение блокировано, особенно в отношении реакций, заметно подверженных влиянию пространственных препятствий:

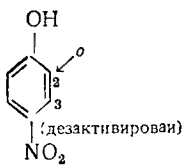


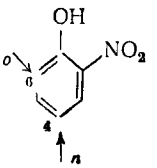




Из двух доступных положений в *о*-ксилоле положение 4 находится под сильным пара-влиянием метильной группы, а положение 3 является орто-активированным и умеренно затрудненным; в результате сульфирование проходит в первое из этих положений. В *п*-ксилоле единственное доступное положение соответствует положению 3 как менее реакционноспособному в *о*-ксилоле, и поэтому данный углеводород сульфируется труднее других двух изомеров.

п-Нитрофенол содержит группы различных типов, но они не антагонистические. Нитрогруппа сильно дезактивирует положение 3, но оказывает лишь умеренное противоположное влияние на мета-положение 2, и так как последнее положение находится под сильным орто-влиянием гидроксильной группы, оно является исключительным местом монозамещения, например, при нитровании или бромировании. В *о*-нитрофеноле ожидаемым местом замещения являются положения 4 и 6, которые находятся соответственно в пара- и орто-положении к гидроксилу и в мета-положении к нитрогруппе:





Так как пара-ориентация обычно сильнее орто-ориентации, можно ожидать преобладающей атаки положения 4. Действительно, при сульфировании получают исключительно 4-сульфокислоту; при бромировании 4-монобромпроизводное образуется наряду с 4,6-дибромпроизводным; нитрование приводит главным образом к 2,4-динитрофенолу наряду с небольшим количеством изомерного 2,6-динитрофенола.

17.10 Гомолитическое замещение. — Ароматическое замещение, обусловленное действием свободных радикалов, имеет скорее теоретическое, чем препаративное значение. Фенильные радикалы образуются при термическом разложении перекиси бензоила. Метильные радикалы можно получить из перекиси ацетила, но лучшим реагентом является перекись *трет*-бутила. Например, раствор 13 *г* перекиси *трет*-бутила в 100 *мл* хлорбензола кипятят 72 *ч* и удаляют образующиеся *трет*-бутиловый спирт и ацетон:

$$(CH_3)_3COOC(CH_3)_3 \longrightarrow (CH_3)_3CO\cdot \longrightarrow (CH_3)_2C{=}O + \cdot CH_3$$

$$ClC_6H_5 + \cdot CH_3 + (CH_3)_3CO\cdot \longrightarrow ClC_6H_4CH_3 + (CH_3)_3COH$$

Низкокипящие продукты и избыток хлорбензола удаляют путем фракционирования и остаток анализируют с помощью газовой хроматографии. Исследования, проведенные главным образом Хейем[1] и Уотерсом[2] (1959), суммированы в табл. 14.

---

[1] Доналд Холройд Хей; родился в 1904 г. в Свэнси (Англия); доктор наук Манчестерского университета (ученик Лэпуорта).

[2] Вильям А. Уотерс; родился в 1903 г. в Кардиффе (Уэлс, Англия); доктор философии Кембриджского университета (ученик Мак-Комби).

Таблица 14

Распределение изомеров при метилировании

Соединение	орто-	мета-	пара-	Температура °С
C_6H_5Cl	64	25	11	130
C_6H_5Br	67,5	23	9,5	145
$C_6H_5OCH_3$	74	15	11	140
$C_6H_5NO_2$	65,5	6	28,5	143
C_6H_5CN	48	9	43	133
$C_6H_5CH_3$	56,5	26,5	17	110

Существенной особенностью в данном случае является высокое содержание орто-продуктов и тенденция к уменьшению соотношения мета : пара ниже статистического числа 2 (табл. 15). При наличии групп, являющихся орто- и пара-направляющими в гетеролитическом электрофильном замещении, мета : пара соотношение выше для гомолитического метилирования, чем для фенилирования, тогда как при наличии мета-направляющих нитро- и цианогрупп наблюдается обратное.

Таблица 15

Фенилирование и метилирование

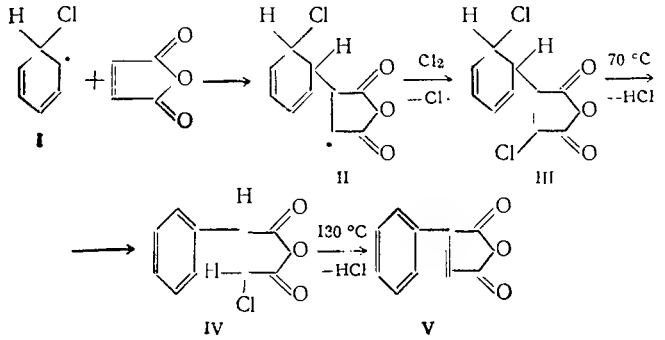
Соединение	Фенилирование			Метилирование		
	температура реакции °С	орто-изомер	мета : пара	температура реакции °С	орто-изомер %	мета : пара
$C_6H_5CH_3$	80	71	1,32	110	56,5	1,56
C_6H_5Cl	80	62	1,71	130	64	2,27
C_6H_5Br	80	49	1,91	145	67,5	2,42
$C_6H_5OCH_3$	80	67	1,20	140	74	1,36
$C_6H_5NO_2$	80	62,5	0,36	143	65,5	0,21
C_6H_5CN	80	60	0,33	133	48	0,21

Нитробензол подвергается нуклеофильному замещению (см. 19.7), при этом происходит главным образом пара-ориентация (с некоторым образованием орто-изомера). Таким образом, метильный радикал больше приближается к нуклеофильному типу, чем фенильный радикал, иначе говоря, он обладает большей способностью отдавать электрон. Эти и другие данные для гомолитического ароматического замещения указывают на следующий порядок увеличения электрофильности:

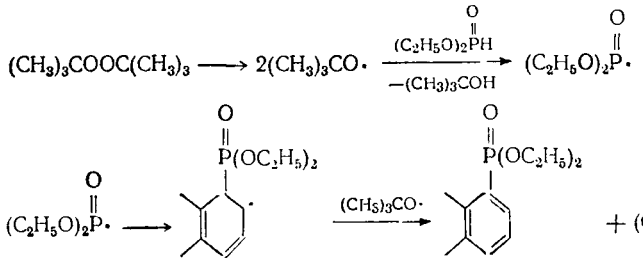
$$\cdot CH_3 > \cdot C_6H_5 > \cdot C_6H_4Cl, \cdot C_6H_4NO_2$$

Как бензол, так и малеиновый ангидрид присоединяют хлор в результате фотохимической цепной реакции. Когда раствор малеинового ангидрида в бензоле хлорируют на свету при 70 °С, присоединение хлора к бензолу протекает через стадию образования стабилизованного резонансом радикала (I), который затем захватывается малеиновым ангидридом с образованием радикала (II). Этот радикал атакует моле-

кулу хлора, регенерируя радикал хлора и превращаясь в соединение III, которое частично переходит в ароматическое соединение IV, а частично присоединяет 2 *моль* хлора, образуя устойчивый побочный продукт (Колка[1], 1956). Термическое дегидрохлорирование соединения IV приводит к фенилмалеиновому ангидриду V:



Фосфорилирование нафталина, антрацена и фенантрена происходит при действии фосфонильных радикалов, которые получаются из перекиси *трет*-бутила и диэтилфосфита:



Реакция протекает при температуре кипения; образующийся диэтилфосфинат гидролизуют до свободной фосфиновой кислоты, которую выделяют в виде соли. Нафталин образует смесь α- и β-изомеров; из антрацена и фенантрена получаются главным образом 9-изомеры.

ВОПРОСЫ И УПРАЖНЕНИЯ

Предскажите главные продукты следующих реакций:

1. Нитрование диметилового эфира резорцина (1,3-диметоксибензола).
2. Монобромирование *п*-$CH_3CONHC_6H_4OCOCH_3$.
3. Сульфирование *п*-цимола *п*-$CH_3C_6H_4CH(CH_3)_2$.
4. Сульфирование *п*-метилацетофенона.
5. Нитрование *п*-фенолсульфокислоты.
6. Конденсация 1,2,4-триметилбензола с хлористым ацетилом в присутствии хлористого алюминия.
7. Нитрование *м*-дихлорбензола.
8. Конденсация янтарного ангидрида с дезоксибензоином $C_6H_5COCH_2C_6H_5$ по Фриделю — Крафтсу.
9. Нитрование дифенилметанкарбоновой-4 кислоты.
10. Метилирование *п*-дихлордифенилметана по Фриделю — Крафтсу.
11. Мононитрование 4-метил-4′-оксидифенила.
12. Нитрование $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_3]NO_3^-$.
13. Хлорирование $C_6H_5CCl_3$ в присутствии $FeCl_3$.

[1] Альфред Дж. Колка; родился в 1944 г. в г. Ирма (Висконсин, США); доктор философии университета Нотр Дам (ученик Фогта).

Глава 18*

АРОМАТИЧЕСКИЕ УГЛЕВОДОРОДЫ

18.1 **Продукты, получаемые из каменного угля.** — При нагревании битуминозного угля до 1000—1300 °С в реторте без доступа воздуха бо́льшая часть угля превращается в кокс — твердое пористое вещество, состоящее в основном из углерода. Кроме того, образуется значительное количество коксового газа и смесь менее летучих продуктов, отделяющихся в виде конденсата, состоящего из черной вязкой каменноугольной смолы и водного слоя, содержащего аммиак. Процесс коксования можно проводить различными способами, применяя разные сорта каменного угля, смотря по тому, является ли главной целью получение светильного газа или металлургического кокса, что зависит от экономических соображений.

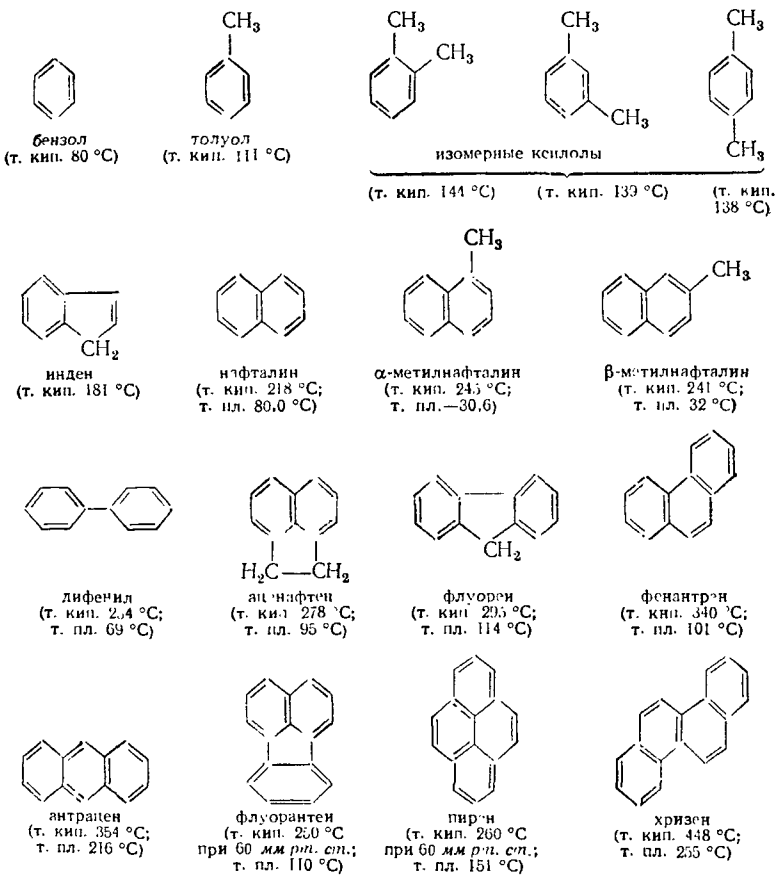
В наилучших условиях, требующихся для производства светильного газа высокой теплотворной способности, из самых лучших образцов каменного угля получается мягкий кокс невысокого качества. В условиях же, соответствующих образованию кокса, достаточно твердого для использования его при восстановлении окиси железа, светильный газ получается более низкого качества. В экономическом отношении высококачественный кокс выгоднее всего производить в коксовых печах с улавливанием побочных продуктов; устройство печей позволяет получать каменноугольную смолу, аммиак и светильный газ, причем часть газа используют как топливо для тех же печей, а остаток газа смешивают с природным или водяным газом и направляют в городской газопровод. Очищенный светильный газ, получающийся приблизительно в количестве 0,317 $м^3$ на 1 $т$ каменного угля, состоит главным образом из водорода (52 объемн. %) и метана (32%) с небольшой примесью окиси углерода (4—9%), двуокиси углерода (2%), азота (4—5%), а также этилена и других олефинов (3—4%). Средняя теплотворная способность светильного газа 143,6 $ккал/м^3$. В процессе очистки газ пропускают через скрубберы для улавливания смолы и аммиака и через поглотители для выделения легкого масла, которое получается в количестве, достигающем 14,5 $л$ на 1 $т$ каменного угля, и содержит 60% бензола, 15% толуола, ксилолы и нафталин. При перегонке каменноугольной смолы получают дополнительно еще небольшое количество сравнительно легкого масла, но в современных условиях больше

* Перевод Э. М. Бамдас.

90% бензола и толуола, выделяемых из каменного угля, получают путем пропускания коксового газа через скрубберы. Улавливание побочных продуктов коксования дало возможность получать большие количества ранее неиспользовавшегося бензола, представляющего ныне большую ценность в качестве моторного топлива.

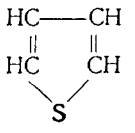
Выход каменноугольной смолы составляет около 3% от веса каменного угля. Сначала смолу очищают фракционной перегонкой. Каждую фракцию экстрагируют щелочью для отделения слабокислых ароматических оксисоединений (фенолов) и обрабатывают разбавленной минеральной кислотой для извлечения азотсодержащих оснований, а затем снова фракционируют. Важнейшие углеводороды, получаемые в промышленности из каменноугольной смолы, приведены ниже (см. схему) в порядке возрастающих температур кипения; температуры плавления указаны для соединений, которые при обыкновенной температуре являются твердыми веществами.

Углеводороды, получающиеся из каменноугольной смолы



Каменноугольная смола является практически ценным источником получения не только ароматических углеводородов, но и циклопентадиена (т. кип. 41 °С), который можно сохранять в виде более стойкого димера и регенерировать медленной перегонкой по мере необходимости. Циклопентадиен находится в легком масле, в котором содер-

жатся также незначительные количества различных парафиновых и олефиновых углеводородов. Бензол и толуол, содержащиеся в легком масле, хорошо разделяются фракционной перегонкой, но в каждом из них содержится небольшое количество гетероциклического аналога, имеющего почти такую же температуру кипения, как и углеводород. Так, бензол, выделенный из каменноугольной смолы и не подвергнутый специальной обработке, содержит следы тиофена (т. кип. 84 °С)



тиофен

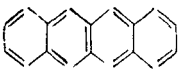
Это ненасыщенное соединение обладает ароматическим характером, который проявляется в его способности легко сульфироваться и нитроваться, а также в его большей устойчивости и меньшей реакционной способности, чем у олефинов. Сходство с бензолом настолько велико, что присутствие тиофена в бензоле из каменноугольной смолы оставалось незамеченным до тех пор, пока случайно на одной из лекций Виктор Мейер (1882) не открыл это серусодержащее соединение. Мейер периодически демонстрировал студентам цветную реакцию, считавшуюся характерной для бензола, которая заключалась в том, что встряхивали бензол с концентрированной серной кислотой и кристалликом изатина (индофениновая реакция Байера). Однажды Мейер применил эту реакцию, желая доказать, что при декарбоксилировании бензойной кислоты образуется бензол. Прекрасная синяя окраска не появилась, поскольку, как впоследствии оказалось, эта цветная реакция специфична для ранее неизвестного тиофена, а не для бензола.

Все три изомерных ксилола имеют настолько близкие температуры кипения, что их невозможно разделить разгонкой, применяемой в коксохимической промышленности. Обычно получают смесь ксилолов в количестве около 1% в расчете на вес сухой каменноугольной смолы (о разделении смеси ксилолов в нефтехимической промышленности см. том I, 7.16).

Нафталин является одной из наиболее распространенных составных частей смолы (выход в среднем около 11%); ему тоже сопутствует серусодержащий аналог — тионафтен (т. кип. 220 °С). Кроме α- и β-метилнафталинов и аценафтена, из каменноугольной смолы получают еще значительную фракцию, содержащую смесь диметилнафталинов (2,3-; 2,6-; 2,7- и 1,6-; т. кип. 261—262 °С), разделение которых очень сложно и которые лишь недавно стали выделять в виде товарного продукта.

В начальный период развития коксохимической промышленности антрацен применялся в качестве сырья для производства ализарина, первого естественного красителя, полученного синтетическим путем (1868). С открытием индантреновых кубовых красителей (1901), также получаемых из этого углеводорода, антрацен приобрел еще большее значение. Поэтому высококипящие фракции каменно-угольной смолы много лет использовались в качестве источника антрацена. Некоторые из других углеводородов, имеющихся в каменноугольной смоле (стр. 147), хотя и производят в настоящее время, но в малых количествах, и они дороги. В процессе очистки и выделения часто применяют такие химические методы, как сульфирование, десульфирование и обработка щелочью или натрием. Так, технический антрацен имеет жел-

товатый оттенок, обусловленный присутствием следов нафтацена (вещество оранжевого цвета, т. кип. 335 °С)



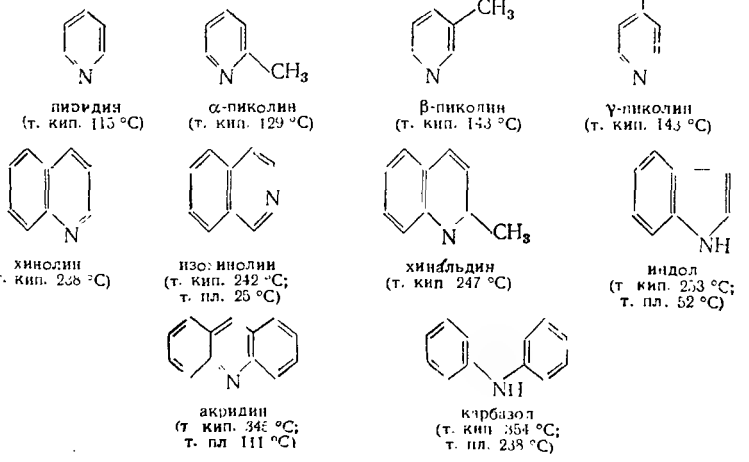
нафтацен

и дает положительную реакцию на азот вследствие наличия примеси гетероциклического аналога — карбазола (см. формулу). При очистке небольших количеств антрацена нафтацен может быть из него удален при помощи хроматографической адсорбции; в промышленности антрацен очищают селективной перегонкой технического продукта с этиленгликолем.

Как кристаллы, так и растворы чистого антрацена (т. пл. 216 °С) обладают удивительно красивой синей флуоресценцией. Флуоресценция исчезает при плавлении твердого вещества и снова появляется при затвердевании расплава. Несмотря на то что нафтацен не подавляет флуоресценцию антрацена в растворе, присутствие этой постоянной примеси в количестве 0,1% в виде твердого раствора вызывает отчетливое изменение флуоресценции антрацена (Миллер и Бауман, 1943). Нафтацен является также постоянной примесью многократно кристаллизованных образцов хризена, которому он придает превосходный золотистый цвет, послуживший причиной для названия этого углеводорода (от греч. хризос — золотой). Однако специальной обработкой можно получить совершенно бесцветный флуоресцирующий хризен. Карбазол, по строению напоминающий сукцинимид, не извлекается разбавленной кислотой, но так как он обладает достаточно кислым характером для образования натриевой соли, то его можно удалить сплавлением технического антрацена со щелочью.

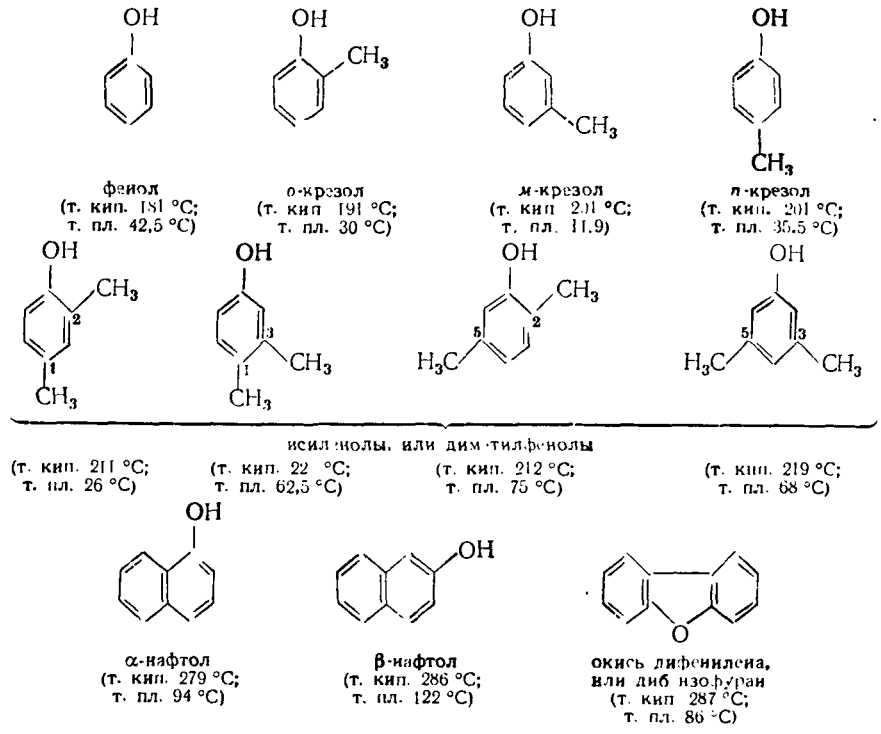
Ниже приведены важнейшие азотсодержащие соединения, получаемые в промышленности из каменноугольной смолы; все они обладают основным характером, за исключением индола и карбазола, которые отличаются слабокислыми свойствами.

Важнейшие азотсодержащие соединения, получаемые из каменноугольной смолы



Ниже в схеме приведены свойства кислородсодержащих соединений, получаемых из каменноугольной смолы.

Важнейшие кислородсодержащие соединения, получаемые из каменноугольной смолы



фенол (т. кип. 181 °С; т. пл. 42,5 °С)

о-крезол (т. кип 191 °С; т. пл. 30 °С)

м-крезол (т. кип 201 °С; т. пл. 11,9)

п-крезол (т. кип. 201 °С; т. пл. 35,5 °С)

ксиленолы, или диметилфенолы

(т. кип. 211 °С; т. пл. 26 °С) (т. кип. 22 °С; т. пл. 62,5 °С) (т. кип. 212 °С; т. пл. 75 °С) (т. кип. 219 °С; т. пл. 68 °С)

α-нафтол (т. кип. 279 °С; т. пл. 94 °С)

β-нафтол (т. кип. 286 °С; т. пл. 122 °С)

окись дифенилена, или дибензофуран (т. кип 287 °С; т. пл. 86 °С)

Вещества фенольного характера могут быть отделены от нейтральных и основных компонентов каменноугольной смолы экстракцией щелочью, и в технике при тщательном фракционировании получают погоны, состоящие преимущественно из фенола, *о*-крезола и смеси *м*- и *п*-крезолов. Выделение индивидуальных компонентов крезольной и ксиленольной фракций проводят дробным осаждением и сульфированием.

Выше было приведено около сорока соединений, которые были выделены из каменноугольной смолы, но общее число идентифицированных в ней веществ в настоящее время достигает уже 122. Однако только приведенные выше соединения применяются обычно для синтетических целей. Соединения бензольного ряда, как таковые, не содержатся в каменном угле, но образуются в процессе пиролиза.

Каменный уголь представляет собой продукт постепенного разложения растительного материала, содержащего целлюлозу $(C_6H_{10}O_5)_n$. Процесс разложения протекает без свободного доступа воздуха, часто под влиянием влаги, повышенного давления и температуры и последовательно проходит через стадии образования торфа, лигнита или бурого угля, битуминозного, или мягкого, угля и антрацита, или твердого угля, — продуктов, отличающихся друг от друга возрастающим содержанием углерода. В коксохимической промышленности применяют битуминозный уголь, который содержит около 80—82% углерода, 5—6% водорода, 1—2% азота, 1—2% серы, 3—5% кислорода и 5—7% золы. Углерод содержится в каменном угле в виде высокомолекулярных соединений. Процесс коксования, проводимый при 1000—1300 °С, влечет за собой крекинг этих больших молекул, вероятно сопровождающийся

рядом сложных последовательных превращений. Карбонизация каменного угля при низкой температуре была исследована экспериментально; полученные данные указывают, что при температурах 500—700 °С каменноугольная смола содержит больше парафиновых и гидроароматических соединений. Это заставляет предполагать, что конечной стадией процесса коксования является термическая дегидрогенизация.

18.2 Свойства углеводородов бензольного ряда. — Наиболее часто встречающиеся углеводороды бензольного ряда приведены в табл. 16.

Таблица 16

Углеводороды бензольного ряда*

Название	Формула	Т. пл. °С	Т. кип. °С
Бензол	C_6H_6	5,4	80,1
Толуол	$C_6H_5-CH_3$	—93	110,6
о-Ксилол	$1,2-(CH_3)_2C_6H_4$	—28	144
м-Ксилол	$1,3-(CH_3)_2C_6H_4$	—54	139
п-Ксилол	$1,4-(CH_3)_2C_6H_4$	13	138
Гемимеллитол	$1,2,3-(CH_3)_3C_6H_3$	—	176
Псевдокумол	$1,2,4-(CH_3)_3C_6H_3$	—	169
Мезитилен	$1,3,5-(CH_3)_3C_6H_3$	—57	165
Пренитол	$1,2,3,4-(CH_3)_4C_6H_2$	—4	205
Изодурол	$1,2,3,5-(CH_3)_4C_6H_2$	—	196
Дурол	$1,2,4,5-(CH_3)_4C_6H_2$	80	195
Пентаметилбензол	$C_6H(CH_3)_5$	53	231
Гексаметилбензол	$C_6(CH_3)_6$	166	265
Этилбензол	$C_6H_5-C_2H_5$	—93	136
н-Пропилбензол	$C_6H_5-C_3H_7$	—	159,5
Кумол	$C_6H_5-CH(CH_3)_2$	—	152
н-Бутилбензол	$C_6H_5-C_4H_9$-*н*	—	180
трет-Бутилбензол	$C_6H_5-C(CH_3)_3$	—	168
п-Цимол	$п$-$CH_3-C_6H_4-CH(CH_3)_2$	—73,5	177
1,3,5-Триэтилбензол	$1,3,5-(C_2H_5)_3C_6H_3$	—	215
Гексаэтилбензол	$C_6(C_2H_5)_6$	129	305
Стирол	$C_6H_5-CH=CH_2$	—	146
Аллилбензол	$C_6H_5-CH_2-CH=CH_2$	—	156
Стильбен (*транс*)	$C_6H_5-CH=CH-C_6H_5$	124	307
Дифенилметан	$(C_6H_5)_2CH_2$	27	262
Трифенилметан	$(C_6H_5)_3CH$	92,5	359
Тетрафенилметан	$(C_6H_5)_4C$	285	431
Дифенил	$C_6H_5-C_6H_5$	70,5	254
п-Терфенил	$C_6H_5-C_6H_4-C_6H_5$	171	—
п-Кватерфенил	$C_6H_5-C_6H_4-C_6H_4-C_6H_5$	320	428/18 *мм*
1,3,5-Трифенилбензол	$1,3,5-(C_6H_5)_3C_6H_3$	174,5	

* Относительная плотность углеводородов, содержащих только одно бензольное кольцо, достигает порядка 0,86—0,90.

Некоторые из них могут быть выделены в промышленном масштабе непосредственно из каменноугольной смолы, но большинство синтезируют, используя в качестве исходного сырья соединения, выделяемые из каменноугольной смолы. Бензол и его низшие гомологи характеризуются сильным, довольно приятным ароматическим запахом.

Жидкие углеводороды сильно преломляют свет, они легче воды и очень плохо растворяются в ней. Они обладают заметной токсичностью, и продолжительное вдыхание их паров опасно. Пары бензола тяжелее воздуха и легко воспламеняются. Бензол, как и другие члены этого ряда, горит светящимся коптящим пламенем и обладает высокой теплотворной способностью. Теплота горения бензола 781 *ккал/моль*, или 8,79 *ккал/мл*. Теплоты горения толуола (8,79 *ккал/мл*), ксилолов и этилбензола (8,86 *ккал/мл*) сходны по величине. Эти ароматические углеводороды более эффективные горючие (в объемных отношениях), чем гексан (7,58 *ккал/мл*), и несколько превосходят циклогексан (8,68 *ккал/мл*).

Температура кипения алкилбензолов повышается прямо пропорционально возрастанию молекулярного веса и почти не зависит от положения заместителей в ядре. Так, все ксилолы кипят почти при одной и той же температуре, в среднем на 29 °С выше температуры кипения толуола, а температуры кипения изомерных триметилбензолов отличаются приблизительно на 30 °С от температур кипения изомерных тетраметилбензолов.

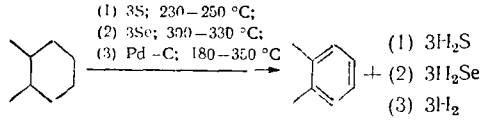
Аналогичное постепенное повышение температуры кипения по мере возрастания молекулярного веса наблюдается и при удлинении цепи алкильного заместителя. В отношении температур плавления наибольшего внимания заслуживает тот факт, что соединения, обладающие симметричным строением, плавятся при более высокой температуре, чем их несимметричные изомеры. Так, *п*-ксилол затвердевает при 13 °С, а его *о*- и *м*-изомеры остаются жидкими при температурах значительно ниже 0 °С.

Симметричное 1,2,3,4-тетраметильное производное — дурол — плавится при 80 °С, тогда как его изомеры являются жидкостями; гексаметилбензол представляет собой высокоплавкое твердое вещество (т. пл. 166 °С).

Способы получения

18.3 Дегидрирование гидроароматических углеводородов. — Гидрированные производные ароматических соединений называются гидроароматическими, например: циклогексан, циклогексанол, 1,2,3,4-тетрагидронафталин (тетралин), пергидронафталин (декалин). Алициклические соединения, содержащие шестичленные кольца, но имеющие углеродсодержащие заместители, которые неизбежно отщепляются при ароматизации (например, камфора и 1,1-диметилциклогексан), не считаются гидроароматическими соединениями. Превращение гидроароматических соединений в ароматические (ароматизация) может быть осуществлено различными методами дегидрирования. К числу главных экспериментальных методов общего характера относятся дегидрирование действием серы при довольно низкой температуре (Вестерберг, 1903), дегидрирование при значительно более высокой температуре менее активным и часто действующим менее деструктивно селеном (Дильс, 1927) и каталитическая дегидрогенизация (Н. Д. Зе-

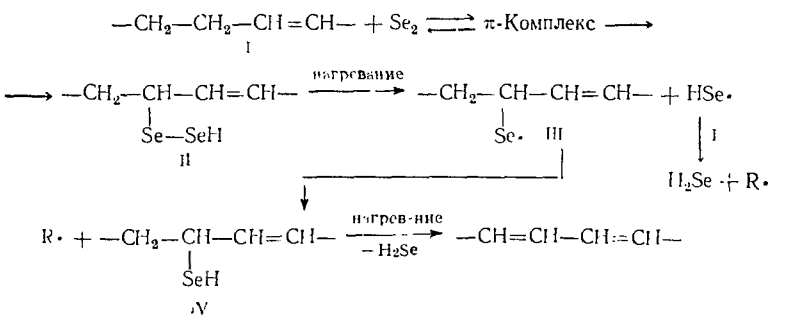
линский, 1911). Процесс дегидрирования в присутствии 10% палладия на угле в качестве катализатора протекает часто очень гладко.



Для получения катализатора хлористый палладий в щелочной суспензии активного угля (норит) восстанавливают формальдегидом. Реакцию можно проводить в паровой фазе, пропуская пары гидроароматического соединения при температуре 300—350 °С через трубку, в которой находится катализатор, но более удобным обычно является жидкофазный метод. При нагревании дегидрируемого вещества с 0,1 частью палладия на угле до температуры около 310—320 °С водород равномерно выделяется и вещество быстро ароматизируется. Реакцию ускоряют сильным кипячением, способствующим отделению водорода от активной поверхности катализатора (Линстед, 1940), или пропусканием в реакционную смесь двуокиси углерода, которая увлекает отщепившийся водород и удаляет его из равновесной смеси.

Так, тетралин (т. кип. 207 °С) дегидрируется в нафталин при нагревании с катализатором до температуры кипения в токе двуокиси углерода. Эту реакцию можно провести и при более низких температурах даже при 185 °С, если добавить растворитель, кипящий при этой температуре.

Изучая процесс дегидрирования селеном ненасыщенных гидроароматических соединений и гвайена (7-изопропилиден-1,4-диметил-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроазулен), Орчин (1962) пришел к заключению, что первой стадией является обратимое образование π-комплекса селена с изолированной двойной связью (I) или ароматической системой с последующей атакой селеном аллильного или бензильного положения с образованием гидроперселенида II. Последний подвергается термической диссоциации с образованием радикалов III и HSe·. Оба радикала обладают способностью отщеплять водород от другой молекулы гидроароматического соединения; при этом под влиянием HSe· образуется селенистый водород и радикал R·, а под влиянием радикала III получается радикал R· и селенол IV, от которого H_2Se может быть отщеплен термически или любым другим методом с образованием олефина:



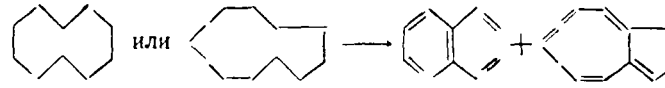
Хотя ароматические углеводороды являются конечными продуктами процесса дегидрирования, проводимого при температурах около 500 °С, однако иногда при более высоких температурах может происходить дальнейшее дегидрирование до диарилов. Например, промыш-

ленный способ получения дифенила заключается в пропускании паров бензола при 650—800 °С через стальную трубу, наполненную пемзой:

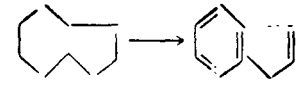
$$2C_6H_6 \longrightarrow C_6H_5{-}C_6H_5 + H_2$$

По другому способу пары бензола пропускают через расплавленный свинец. Дифенил применяется в качестве высокотемпературного теплоносителя, в частности как составная часть доутерма А, представляющего собой эвтектическую смесь, содержащую 73,5% дифенилового эфира и 26,5% дифенила. Эта смесь (т. кип. 260 °С) имеет жидкую консистенцию при температурах выше 12 °С и может быть использована для проведения реакций с нагреванием до 400 °С (при давлении около 10 *ат*).

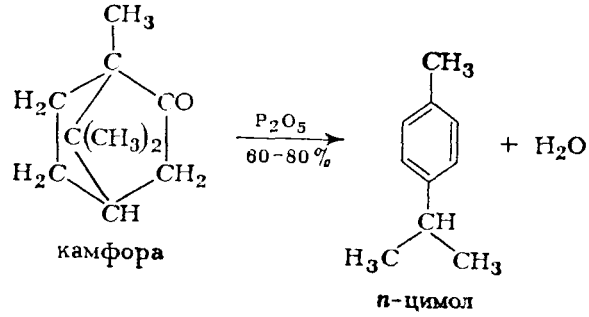
Каталитическое дегидрирование макроциклических углеводородов было изучено Прелогом. Циклодекан при нагревании в парообразном состоянии в присутствии палладия на угле подвергается дегидроциклизации с образованием нафталина и окрашенного в синий цвет азулена:



Азулен является изомером нафталина, стабилизованным резонансом структур. Циклооктан превращается при 440 °С в *п*-ксилол. Основным ароматическим соединением, получающимся при дегидрировании циклопентана, является инден:



18.4 Получение углеводородов бензольного ряда из других алициклических соединений. — Получение *п*-цимола взаимодействием камфоры и дегидратирующих средств служит наглядным доказательством стабильности и легкости образования ароматической системы. Эта реакция включает внутримолекулярную перегруппировку, сопровождающуюся расщеплением мостика, несущего *гем*-диметильную группу; выход цимола высокий.

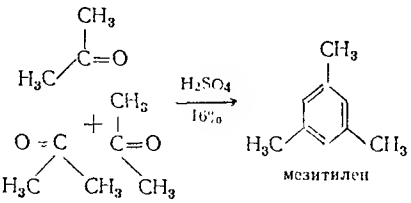


камфора

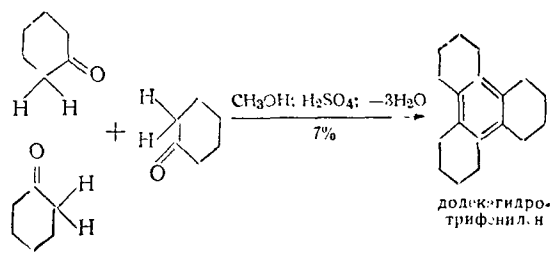
п-цимол

п-Цимол может быть получен и из некоторых других терпенов (изопреноидов). Он встречается вместе с терпенами во многих эфирных маслах (летучих душистых маслах) и, в частности, его выделяют из елового скипидара.

18.5 Реакции конденсации и тримеризации. — Мезитилен может быть получен из ацетона, для чего к последнему прибавляют концентрированную серную кислоту при 5—10 °С и реакционную смесь оставляют стоять до тех пор, пока температура не достигнет комнатной. Выход мезитилена низкий, так как наряду с ним образуются также окись мезитила, форон и другие продукты конденсации.



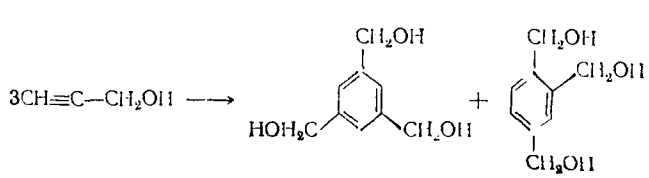
1,3,5-Трифенилбензол получают аналогичным путем из ацетофенона ($C_6H_5COCH_3$). Этим же способом, исходя из циклогексанона, синтезирован интересный тетрациклический углеводород — додекагидротрифенилен (т. пл. 233 °С), кристаллизующийся в виде больших блестящих игл:



Для синтеза этого соединения испытывалось несколько других способов дегидратации циклогексанона. Самый высокий выход вещества (13%) достигается при нагревании циклогексанона в течение 32 *ч* при 280 °С и давлении 57 *ат* с окисью алюминия, содержащей 4,5% окиси тория (Баркер, 1958). При дегидрировании додекагидротрифенилена в присутствии палладия на угле образуется трифенилен почти с количественным выходом.

Бертло обнаружил (1868), что при пропускании ацетилена через фарфоровую трубку, нагретую до темно-красного каления, он частично превращается в бензол. Как следует из работ Фаворского (см. том I, 6.22), тримеризация диметилацетилена в гексаметилбензол в присутствии серной кислоты как катализатора была хорошо изучена уже в 1888 г.; выходы гексаметилбензола, однако, не были указаны. В 1948 г. Реппе нашел, что в присутствии каталитических количеств комплекса $Ni(CO)_2[(C_6H_5)_3P]_2$ при 60—70 °С и давлении 15 *ат* ацетилен полимеризуется, причем образуется бензол (88%) и стирол (12%).

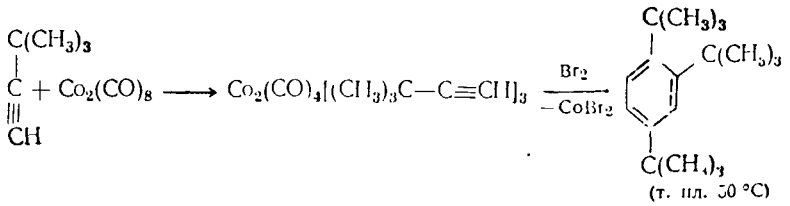
Из пропаргилового спирта в аналогичных условиях получают с хорошим выходом смесь равных количеств 1,3,5- и 1,2,4-триметилолбензола:



Еще более активными оказались комплексные катализаторы $Co_2(CO)_8$ и $[Co(CO)_4]_2Hg$ (Хюбель, 1960). Тримеризация фенилацетилена в кипящем диоксане в присутствии комплексного соединения ртути приводит к образованию 1,2,4-трифенилбензола с 70%-ным выходом; дифенилацетилен превращается в гексафенилбензол (т. пл. 427 °С, без поправки) с 90%-ным выходом. Француз[1] с сотрудниками (1959) показали, что катализаторы, полученные из триизобутилалюминия и хлористого титана $Al(C_4H_9\text{-}изо)_3$—$TiCl_4$, взятых в соотношениях от 1 : 1 до 3 : 1, количественно катализируют тримеризацию двузамещенных ацетиленов (диметил- и дифенилацетиленов) в гексаметил- или гексафенилбензолы. Катализаторы с меньшим или бо́льшим соотношением компонентов катализируют полимеризацию ацетиленов и олефинов. Тримеризация моно- и диалкилацетиленов была также успешно проведена над $Al(C_2H_5)_3$—$TiCl_4$ в условиях сильного разбавления (Луц, 1961).

Гексадейтеробензол (т. пл. 6,8 °С; т. кип. 79,3 °С; $d_4^{25}=0{,}9429$) получен действием окиси дейтерия на карбид кальция с последующей циркуляцией дейтероацетилена при комнатной температуре через слой катализатора, состоящего из окиси кремния и окиси алюминия (Шапиро, 1957).

Синтез первого производного бензола, содержащего в орто-положении *трет*-бутильные группы, был осуществлен, исходя из *трет*-бутилацетилена. Из последнего было получено комплексное соединение с карбонилом кобальта, которое под действием брома расщеплялось с образованием 1,2,4-три-*трет*-бутилбензола (Хюбель[2], Хугзенд, 1960):



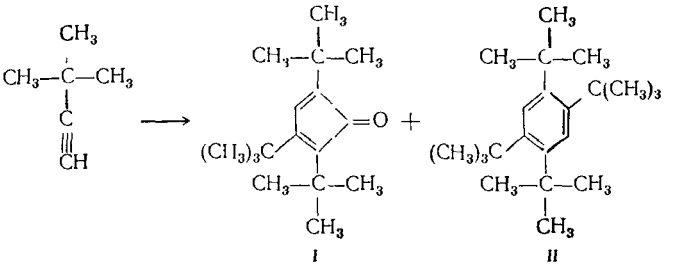
Этот углеводород при действии хлористого алюминия изомеризуется при 0 °С в 1,3,5-три-*трет*-бутилбензол (т. пл. 73 °С), полученный в 1954 г. Бартлеттом в качестве одного из продуктов реакции Фриделя—Крафтса между *трет*-бутилхлоридом и *п*-ди-*трет*-бутилбензолом. Смещение ультрафиолетового спектра поглощения 1,2,4-триалкилбензолов по сравнению с наблюдаемым для менее пространственно затрудненных изомеров указывает, что взаимное отталкивание *о*-*трет*-бутильных групп нарушает планарность бензольного кольца. Теплота сгорания 1,2,4-три-*трет*-бутилбензола (2657,5 *ккал/моль*) превосходит на 16,8 *ккал/моль* теплоту горения 1,3,5-изомера (2640,7 *ккал/моль*). Различие в теплотах горения для *цис*- и *транс*-ди-*трет*-бутилэтилена составляет 10,5 *ккал/моль*.

---

[1] Борис Француз; родился в 1924 г. в Чикаго; доктор философии Колорадского университета (ученик Кристола).

[2] В. Хюбель; родился в 1920 г. в Мюнхене (Германия); доктор философии Мюнхенского Высшего технического училища (ученик Хибера).

Из аналогичных комплексов (1961) были получены *о*-ди-*трет*-бутилбензол с запахом, напоминающим запах камфоры (т. пл. 28 °С), и смесь 2,3,5-три-*трет*-бутилциклопентадиенона I и 1,2,4,5-тетра-*трет*-бутилбензола II:



Углеводород II был синтезирован также по Дильсу—Альдеру путем взаимодействия соединения I с *трет*-бутилацетиленом в запаянной трубке при 200 °С.

Тримеризация дифенилацетилена в гексафенилбензол легко протекает под действием бис-(бензонитрил)-палладийхлорида $(C_6H_5CN)_2PdCl_2$ в растворе бензола (Бломквист, 1962).

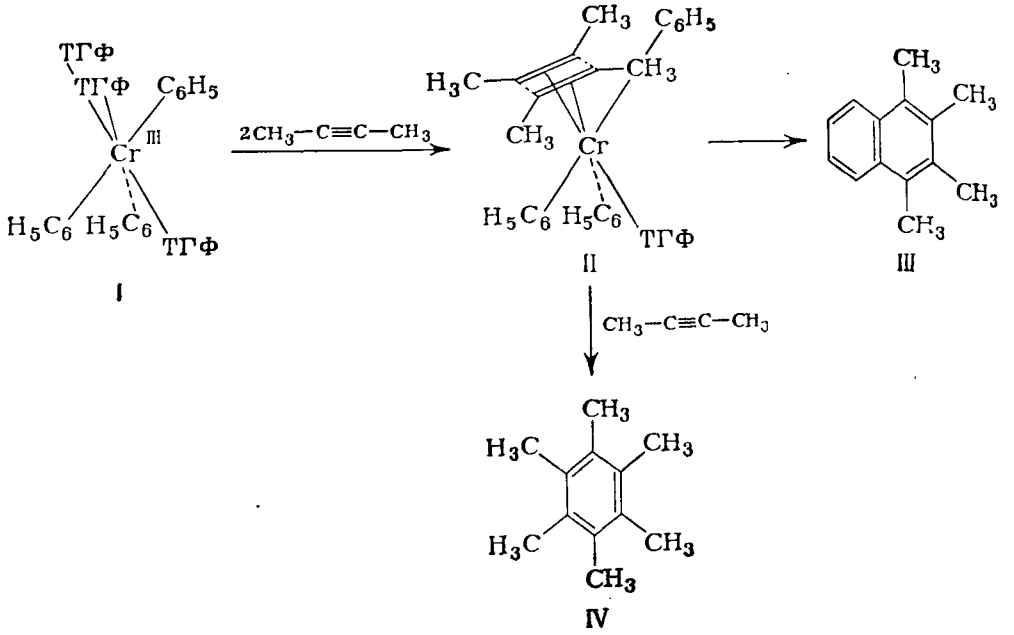
Заслуживает внимания преимущественное превращение бутина-2, гексина-3 и децина-5 в гексаалкилбензолы, а не в полимеры. При тримеризации моноалкилацетиленов пространственный фактор способствует образованию симметрично замещенных тримеров, особенно с увеличением объема алкильной группы. Так, мезитилен составляет 66% смеси образующихся триметилбензолов, между тем как 1,3,5-три-*н*-бутилбензол является единственным бутилзамещенным, образующимся в соответствующей реакции. Описана также (Хувер, 1961) тримеризация винилацетилена при —10 °С в присутствии катализатора $(изо\text{-}C_4H_9O)_3Al—TiCl_4$, причем была получена смесь, состоящая из 9 частей 1,2,4-тривинилбензола и 1 части 1,3,5-тривинилбензола. Совместная тримеризация дивинилацетилена с ацетиленом приводит к образованию о-дивинилбензола с выходом около 60%.

Для осуществления ароматизации ацетиленов Цейсс с сотрудниками (1959) применили органическое комплексное соединение трехвалентного хрома, содержащее способные обмениваться молекулы тетрагидрофурана; хром в этом комплексе обладает шестью координационными связями.

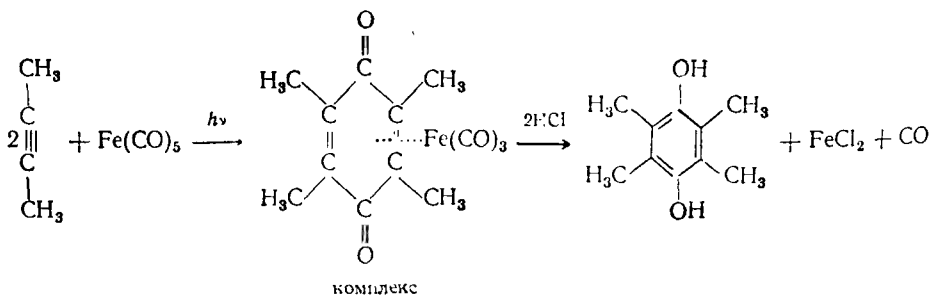
Взаимодействие фенилмагнийбромида с треххлористым хромом в тетрагидрофуране приводит к образованию устойчивого красного комплекса I (т. пл. 85 °С), в котором 3 молекулы тетрагидрофурана (ТГФ) являются координационно-связанными лигандами. Полученный комплекс устойчив в тетрагидрофуране (в атмосфере азота), но неустойчив в менее основном диэтиловом эфире. Добавление избытка диметилацетилена к раствору комплекса I в ТГФ вызывает замещение двух эфирных лиганд с образованием комплекса II. Этот комплекс неустойчив, его внутримолекулярная конденсация приводит к 1,2,3,4-тетраметилнафталину III и гексаметилбензолу IV. Выход соединения III, считая на трифенилхром, составляет 38%, а соединения IV—55%. Ароматические углеводороды выделяются как таковые или в виде хромовых π-комплексов.

В образовании производного нафталина принимает участие фенильная лиганда. Если арильные компоненты комплекса блокируют орто-положения (например, у тримезитилхрома), то образуется

только производное бензола:



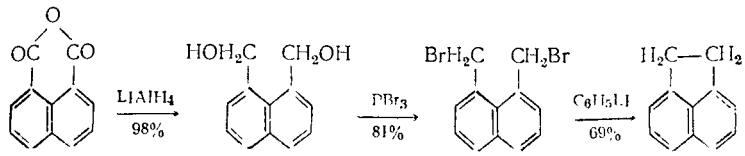
Идея построения углеродного скелета в процессе образования комплексов может открыть новый практически ценный путь синтеза органических соединений (Штернберг[1], 1958). На прямом солнечном свету из смеси диметилацетилена и $Fe(CO)_5$ выделяются оранжевые кристаллы состава $Fe(CO)_5(CH_3-C\equiv C-CH_3)_2$. Для этого вещества предложено строение π-комплекса, образующегося соединением двух молекул алкина с двумя карбонильными группами, так как на воздухе этот комплекс превращается в дурохинон, а под действием кислот количественно расщепляется на дурогидрохинон и окись углерода:



18.6 Синтезы типа реакции Вюрца. — Примеры синтеза арилалкильных углеводородов методом Вюрца—Фиттига уже приводились выше (см. том I; 4.6). Реакция типа Вюрца находит применение в синтезе аценафтена из ангидрида нафталевой кислоты. Последний восстанавливают до диола, затем превращают в соответствующий дибромид, для циклизации которого вместо металлического нат-

[1] Гейнц В. Штернберг; родился в 1911 г. в Вене (Австрия); доктор философии Венского университета (ученик Шпета).

рия используют фениллитий (Бергманн[1] и Шмушкович, 1953).



18.7 Алкилирование по методу Фриделя—Крафтса. — В 1877 г. французский химик Фридель[2] и его американский сотрудник Крафтс[3] исследовали действие металлического алюминия на галоидные алкилы, возможно, с целью видоизменения реакции Вюрца. Ими было замечено, что вначале даже при нагревании наблюдаются лишь незначительные изменения, но после некоторого индукционного периода начинается интенсивная реакция с выделением хлористого водорода, которая становится особенно энергичной всякий раз, когда образуется значительное количество хлористого алюминия. На основании этих наблюдений они пришли к заключению, что хлористый алюминий является эффективным катализатором этой реакции, что и подтвердилось при изучении действия хлористого алюминия на хлористый амил. Реакция начиналась легко и протекала с выделением хлористого водорода и образованием амилена и смеси других углеводородов. Исследование смеси показало, что она едва ли состоит только из полимеризованного амилена, и навело на мысль, что под влиянием хлористого алюминия хлористый амил, вероятно, конденсируется с амиленом или другим углеводородом. Такое предположение заставило провести контрольную конденсацию, которая показала, что хлористый амил действительно легко реагирует с бензолом в присутствии хлористого алюминия как катализатора с образованием амилбензола. Тем самым был открыт широко применимый синтетический метод общего характера, так как Фридель и Крафтс, а позднее другие исследователи нашли, что почти любой бромистый или хлористый алкил может конденсироваться в присутствии катализатора с ароматическими углеводородами, образуя углеводороды смешанного типа. Общая схема реакции следующая:

$$ArH + RX \longrightarrow ArR + HX$$

Обычно углеводород должен быть ароматическим, а галоидное соединение алифатическим. Так, бензол реагирует с хлористым или бромистым этилом в присутствии безводного хлористого алюминия с образованием этилбензола, но последний не может быть синтезирован этим же путем из этана и хлорбензола.

Реакция Фриделя—Крафтса нашла применение для синтеза соединений ди- и трифенилметанового ряда:

$$C_6H_5—CH_2Cl + HC_6H_5 \xrightarrow[59\%]{AlCl_3\ (0{,}4\ экв);\ 0-20\ ^\circ C} \underset{\text{дифенилметан}}{C_6H_5—CH_2—C_6H_5} + HCl$$

$$3C_6H_5H + CHCl_3 \xrightarrow[21\%]{AlCl_3(0{,}2\ экв);\ 80\ ^\circ C} \underset{\text{трифенилметан}}{CH(C_6H_5)_3} + 3HCl$$

(избыток)

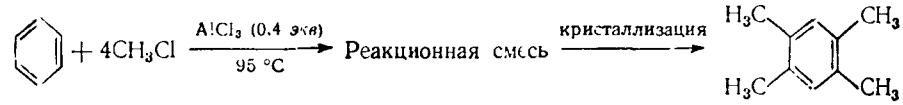
[1] Эрнест Давид Бергманн; родился в 1903 г. в Карлсруэ (Германия); доктор философии Берлинского университета (ученик Шленка).

[2] Шарль Фридель (1832—1899); родился в Страсбурге (Франция); работал в Париже. Лит.: Ber., 32, 3721 (1899); Bull. Soc. Chem. (4), 51, 1493 (1932); J. Chem. Educ., 26, 3 (1949).

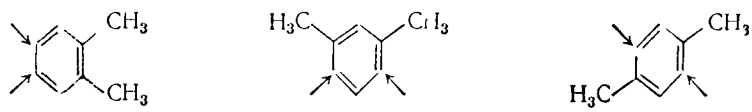
[3] Джеймс М. Крафтс (1839—1917); родился в Бостоне (США) доктор философии Гарвардского университета; работал в Массачусетском технологическом институте.

Некоторым ограничением применения алкилирования по Фриделю—Крафтсу является то, что вводимая группа, обладая электронодонорным характером, активирует кольцо в отношении дальнейшего замещения. Неизбежно образуются полизамещенные соединения, что приводит к снижению выхода и загрязнению нужных продуктов реакции, вследствие чего требуется их тщательно очищать.

Эта реакция легла в основу практического синтеза дурола — 1,2,4,5-тетраметилбензола. Так как этот симметрично замещенный углеводород имеет более высокую температуру плавления и обладает меньшей растворимостью, чем все его изомеры, а также три- и пентазамещенные бензолы, которые неизменно получаются наряду с ним при взаимодействии бензола с четырьмя эквивалентами хлористого метила, то дурол может быть выделен из реакционной смеси вымораживанием и очищен перекристаллизацией:



Этот способ был удачно изменен следующим образом. Смесь ксилолов из каменноугольной смолы



обрабатывают двумя эквивалентами хлористого метила в присутствии хлористого алюминия, так как каждый из трех изомеров ксилола может в этих условиях давать дурол, хотя и в данном случае образуется смесь три-, тетра- и пентаметилбензолов. Технический метод получения дурола (Смит[1], 1926) состоит в пропускании хлористого метила (2,3 *моль*) при 95 °С и под небольшим давлением через смесь неочищенного ксилола (1 *моль*) с хлористым алюминием (0,4 *моль*). Дурол выделяют последующей фракционной перегонкой с отбором фракций три-, тетра- и пентаметилбензолов, а затем вымораживанием средней фракции и трехкратной кристаллизацией из спирта. Выход чистого дурола составляет 10—11%, но он может быть повышен до 18—25%, если фракцию триметилбензола повторно подвергнуть метилированию, а жидкую часть фракции тетраметилбензола нагревать с хлористым алюминием. Чистый пентаметилбензол может быть выделен с выходом 8% путем повторной перегонки самой высококипящей фракции и перекристаллизацией.

Гексаметилбензол получают метилированием пентаметилбензола с помощью хлористого метила в присутствии хлористого алюминия; выход этого высокоплавкого и легко поддающегося очистке углеводорода 24—30%. В качестве катализатора чаще всего применяют хлористый алюминий, но имеется много других катализаторов с более низкой активностью, пользуясь которыми можно понижать интенсивность процесса конденсации.

Ниже приведены в порядке их убывающей активности безводные неорганические галоидные соединения, которые служат катализаторами реакции алкилирования:

$$AlCl_3 > FeCl_3 > SnCl_4 > BF_3 > ZnCl_2$$

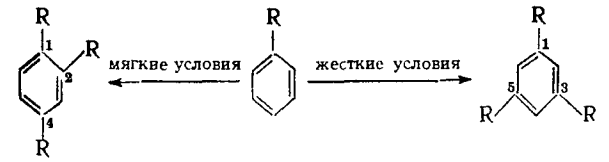
[1] Л. Смит; родился в 1891 г. в Индианополисе (США); доктор философии Гарвардского университета (ученик Коулера).

Все эти реагенты являются электроноакцепторными (кислоты Льюиса). При некоторых видоизменениях обычной реакции пользуются также следующими катализаторами:

$$HF > H_2SO_4\,(96\%\text{-ная}) > P_2O_5 > H_3PO_4$$

Предложенный в 1938—1939 гг. Симонсом и Калькоттом фтористый водород, применяемый в виде безводной жидкости (т. кип. 19,4 °С), является особенно ценным катализатором.

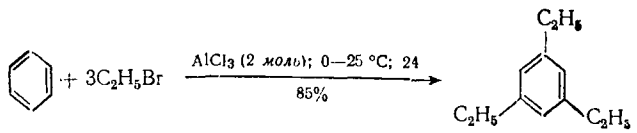
Регулирование процесса путем выбора катализатора и подбора его дозировки, а также выяснение необходимого температурного режима имеют большое значение при проведении реакций полизамещения. В мягких условиях вступающие группы имеют склонность направляться в орто- и в пара-положения, в то время как в более жестких условиях наблюдается мета-ориентация (орто-эффект):



Так, синтез тризамещенных бензолов может быть направлен в сторону преимущественного образования 1,2,4- или 1,3,5-производных. Замещению в мета-положение способствует применение большого количества (обычно 2 *экв*) хлористого алюминия (самого сильного катализатора), а также повышение температуры реакции. Влияние температуры можно наблюдать на примере реакции бензола с 3 *моль* хлористого метила: взаимодействие при 0 °С приводит главным образом к 1,2,4-триметилбензолу, а при 100 °С в основном к 1,3,5-изомеру.

Количество катализатора имеет еще более важное значение. Дурол образуется в результате ряда орто- и пара-замещений, и его получают, как уже описано выше, при 95 °С в присутствии 0,4 *моль* хлористого алюминия. Если же количество катализатора увеличить до 2 *экв* $AlCl_3$ (или 1 *экв* димерной молекулы Al_2Cl_6), то, проводя реакцию при 100 °С, можно получить мета-производное—мезитилен—с выходом до 63% (Норрис[1], 1938—1939).

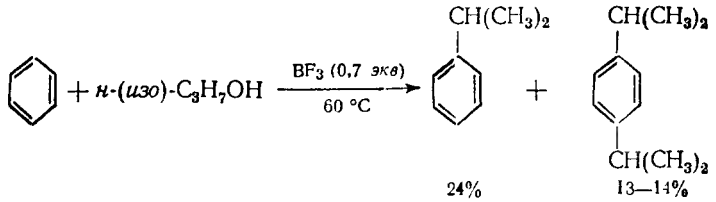
Этилирование бензола в мета-положение осуществимо даже при низкой температуре при условии введения достаточного количества катализатора и увеличения продолжительности реакции, как это показано на следующем примере:



Хлористый алюминий проявляет такую большую склонность к образованию мета-производных, что, когда желательно изменить направление реакции, целесообразнее применять менее активные катализаторы. Так, например, трехфтористый бор, вводимый в реакционную

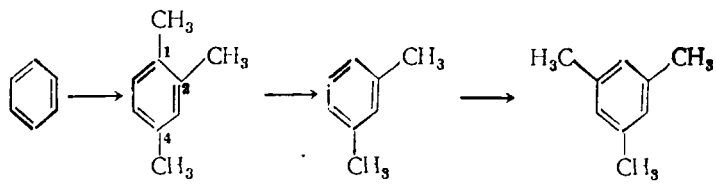
[1] Джонс Ф. Норрис (1871—1940); родился в Балтиморе (США); доктор философии университета им. Джона Гопкинса; работал в Массачусетском технологическом институте.

смесь в виде газа, особенно пригоден для получения *п*-диалкилбензолов:

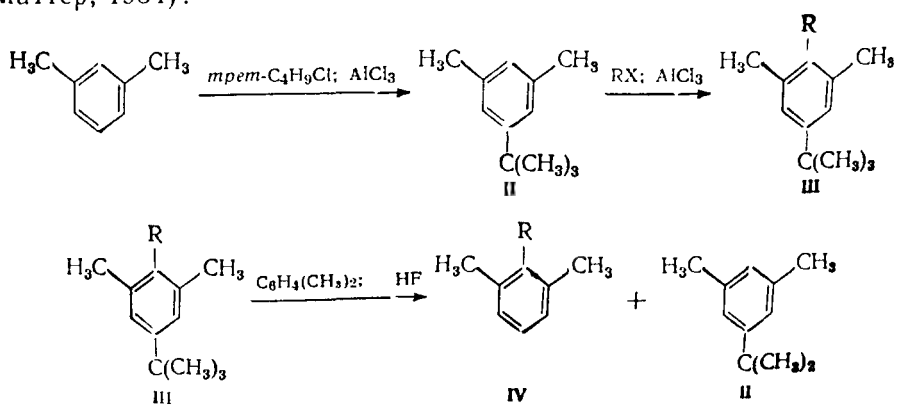


На этом примере показана возможность использования в качестве алкилирующего агента спирта вместо галоидного алкила. Как правило, спирты можно применять и в тех случаях, когда катализатором служит хлористый алюминий.

Большое влияние условий реакции на течение процесса алкилирования, по-видимому, связано с обратимостью реакции Фриделя—Крафтса. Алкилбензолы реагируют с хлористым алюминием в отсутствие алкилирующего реагента, частично превращаясь в смесь высших и низших продуктов замещения. Очевидно, алкильные группы отщепляются от одной молекулы и присоединяются к другой. Кроме того, было найдено, что в присутствии хлористого алюминия 1,2,4-триметилбензол перегруппировывается в мезитилен. Поэтому возможно, что образование в жестких условиях 1,3,5-производных является результатом первоначального орто- и пара-замещения с последующим отщеплением одной группы и вступлением ее в другое, более защищенное положение (Прайс, 1941):



1,2,3-Триалкилбензолы могут быть получены следующим путем. В молекулу *м*-диалкилбензола, например *м*-ксилола I, вводят блокирующую *трет*-бутильную группу, которая из-за своего большого объема не вступает в орто-положение к метильным заместителям, а образует с хорошим выходом соединение II. Последнее алкилируют в пара-положение к *трет*-бутильной группе, после чего блокирующую группу удаляют обработкой соединения III *м*-ксилолом, причем регенерируется соединение II и одновременно образуется 1,2,3-триалкилбензол IV (Шлаттер, 1954):

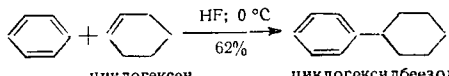


Найдено (Хопфф, 1960), что в условиях реакции Фриделя—Крафтса (кипящий CS_2) гексаэтилбензол реагирует аналогичным путем с хлористым ацетилом и образует пентаэтилацетофенон с выходом 80%. Гексаметилбензол менее реакционноспособен и дает в основном смолы.

Кроме спиртов, в реакции Фриделя—Крафтса вместо галоидных алкилов могут применяться и олефины. Ниже приведены примеры таких реакций:

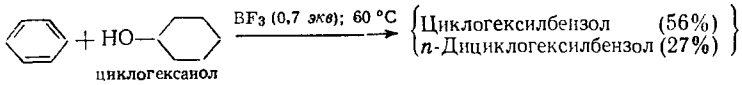
$$C_6H_6 + CH_3{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow[84\%]{HF;\ 0\ ^\circ C;} C_6H_5{-}CH(CH_3)_2 \quad (1)$$

кумол



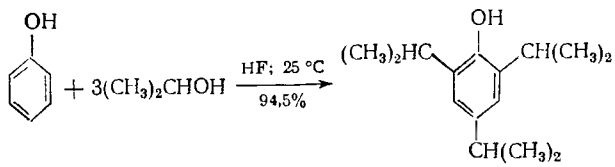
(2)

циклогексен — циклогексилбензол (т. пл. 8 °C)



(3)

циклогексанол

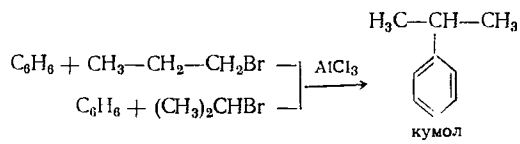


(4)

2,4,6-триизопропилфенол (т. кип. 125 °C, 7 *мм рт. ст.*)

Эта реакция осуществима также при замене фтористого водорода хлорным железом, серной или фосфорной кислотами.

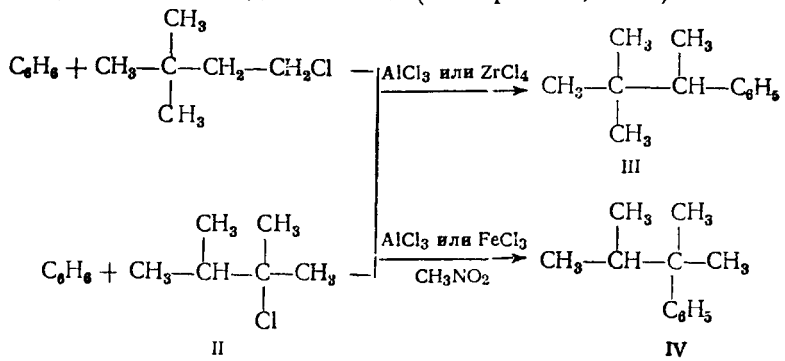
Характерной особенностью реакции алкилирования по Фриделю—Крафтсу является то, что углеводородные радикалы галоидных алкилов, олефинов и спиртов часто перегруппировываются во время этого процесса. Например, при взаимодействии бензола в присутствии хлористого алюминия с *н*-пропилбромидом или изопропилбромидом в обоих случаях получается кумол (Густавсон, 1878):



кумол

Нормальные бромистые алкилы обычно перегруппировываются в соответствующие продукты изостроения. Алкилирование нормальными хлористыми алкилами или первичными спиртами в присутствии серной кислоты как катализатора приводит обычно к продуктам изостроения, а при употреблении хлористого алюминия могут получаться углеводороды нормального строения (Ипатьев, 1940). При алкилировании бензола галогенидами I или II в присутствии хлористого алюминия или хлористого циркония в качестве катализаторов преимущественно получается вещество III, тогда как главным продуктом реакции, проведенной в нитрометане в присутствии хлористого алюминия или хлор-

ного железа, является соединение IV (Шмерлинг[1], 1954):



II III IV

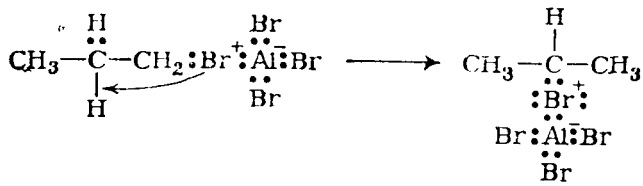
Наблюдение Кекуле (1879), что *н*-пропилбромид изомеризуется под действием хлористого алюминия в изопропилбромид, привело в дальнейшем к предположению, что этот реагент катализирует образование первичного карбониевого иона, который перегруппировывается в более устойчивый вторичный ион:

$$CH_3{-}CH_2{-}CH_2Br \xrightarrow[-Br^-]{} [CH_3{-}CH_2{-}\overset{+}{C}H_2 \longrightarrow CH_3{-}\overset{+}{C}H{-}CH_3] \xrightarrow{Br^-} CH_3{-}CHBr{-}CH_3$$

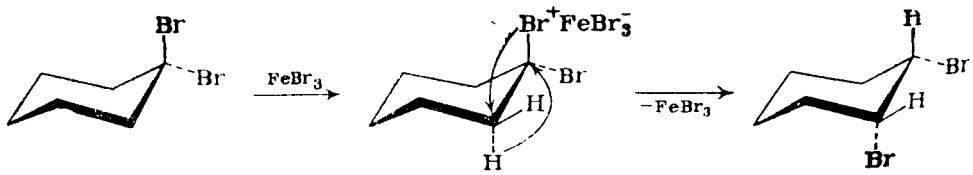
В таком случае реакция Фриделя—Крафтса между хлористым изобутилом и бензолом с образованием *трет*-бутилбензола должна протекать с изомеризацией первичного карбониевого иона в третичный:

$$(CH_3)_2CH{-}CH_2Cl \xrightarrow[-Cl^-]{} [(CH_3)_2CH{-}\overset{+}{C}H_2 \longrightarrow (CH_3)_2\overset{+}{C}{-}CH_3] \xrightarrow{C_6H_6} (CH_3)_3C{-}C_6H_5$$

Браун (1953) нашел, что *н*-пропилбромид присоединяется к бромистому алюминию, образуя комплекс $[CH_3CH_2\overset{+}{C}H_2][AlBr_4^-]$ в отношении 1 : 1, и высказал предположение, что процесс ионизации комплекса до карбониевого иона и $AlBr_4^-$ является внутримолекулярной перегруппировкой типа перегруппировки Вагнера—Меервейна, при которой атомы водорода и брома перемещаются одновременно:



Этот механизм реакции нашел подтверждение в наблюдении Гоуринга (1957), установившего, что 1,1-дибромциклогексан перегруппировывается в присутствии бромного железа в *цис*-1,2-дибромциклогексан:

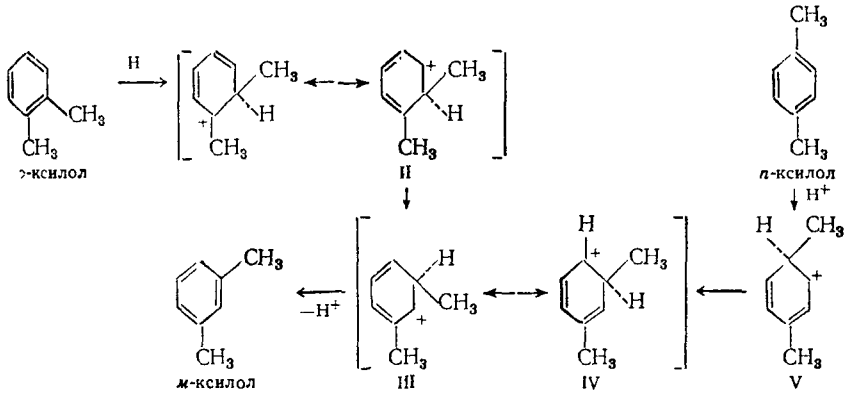


Однако стереоспецифичность этой перегруппировки указывает, что промежуточное образование карбониевого иона сомнительно.

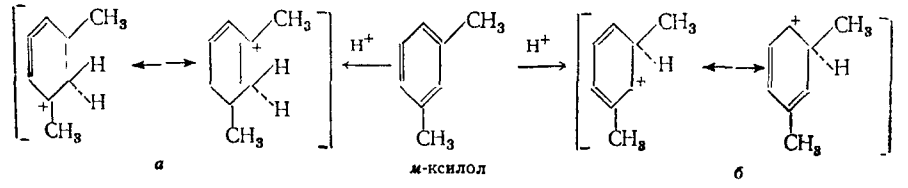
[1] Луис Шмерлинг; родился в 1912 г. в Милуоки (США); доктор философии Северо-Западного университета (ученик Харда).

18.8 Изомеризация под влиянием катализаторов.— Под влиянием катализаторов реакции Фриделя—Крафтса ($AlCl_3$, $AlBr_3$, $HF \cdot BF_3$) ксилолы могут претерпевать как диспропорционирование в толуол и триметилбензол, так и изомеризацию. Однако подобрав соответствующие условия, можно подавить диспропорционирование и количественно изучить процесс изомеризации. В одном из исследований Аллена[1] (1959) положение равновесия для каждого из ксилолов достигалось при 50 °С в растворе толуола действием 5 мол. % хлористого алюминия в присутствии хлористого водорода. Методом газовой хроматографии и ИК-спектроскопии была установлена следующая равновесная концентрация: мета-изомер — 62%, пара-изомер — 21%, орто-изомер — 17%. Эти данные свидетельствуют о том, что *о*- и *п*-ксилолы не превращаются друг в друга и, следовательно, изомеризация протекает за счет внутримолекулярного 1,2-перемещения метильной группы с ее парой электронов. *о*-Ксилол, присоединяя протон, может образовать третичный арониевый ион I, резонансный с вторичным ионом II, который в результате 1,2-перемещения метильной группы (III) и отщепления протона превращается в *м*-ксилол. *п*-Ксилол образует вторичный ион V, при 1,2-сдвиге дающий ион IV, который находится в резонансе с ионом III, переходящим в *м*-ксилол.

Формулы написаны таким образом, чтобы показать, что 1,2-перемещения проходят через переходные состояния, в которых мигрирующая метильная группа частично связана с обоими углеродными атомами.

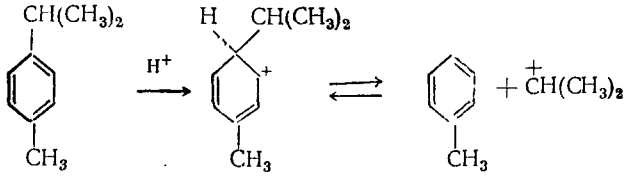


Присоединение протона к *м*-ксилолу в незамещенное положение (см. 17,2) дает третичные ионы типа *а*, метильная группа которых не мигрирует; присоединение протона в положение, в котором уже есть заместитель, приводит к образованию вторичных ионов типа *б*, которые могут перегруппировываться в *о*- и *п*-ксилолы.



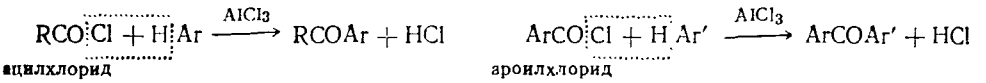
[1] Роберт Н. Аллен; родился в Оранже (Массачусетс, США); доктор философии университета в Беркли, Калифорния (ученик Рапопорта).

Изучение процесса изомеризации *о*-, *м*- и *п*-цимолов в толуоле показывает, что соотношение изомеров в момент равновесия такое же, как и у ксилолов, а именно $м > п > о$, но что рассматриваемая реакция является межмолекулярной.

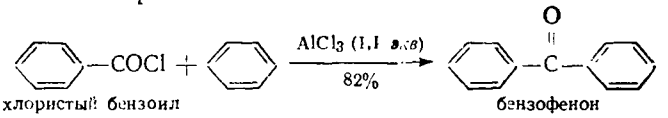


Отсюда следует, что арониевый ион диссоциирует, образуя изопропильный ион.

18.9 Ацилирование по Фриделю—Крафтсу. — Обычно эта реакция заключается в конденсации хлорангидридов кислот жирного или ароматического ряда с ароматическими углеводородами в присутствии эквимолекулярного количества безводного $AlCl_3$.

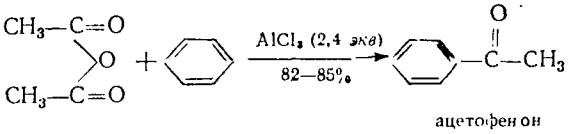


Реакция протекает легко, и получаются с высокими выходами чистые конечные продукты. В качестве примера можно привести синтез диарилкетона—бензофенона:



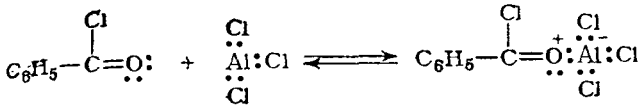
В качестве растворителя может быть использован избыток бензола или сероуглерода; в любом случае реакция протекает в течение некоторого времени экзотермично, но доходит до конца лишь после непродолжительного нагревания. После этого смесь охлаждают и осторожно обрабатывают льдом с соляной кислотой, чтобы разложить комплекс с хлористым алюминием и перевести соли алюминия в водную фазу. Органический слой, в котором находится образовавшийся кетон, отделяют, промывают, сушат, а потом отгоняют растворитель.

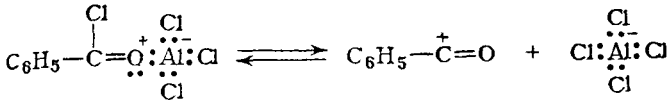
Как правило, ангидриды кислот вступают в те же реакции, что и хлорангидриды, и поэтому могут их заменить в реакции Фриделя—Крафтса, как показано на примере получения ацетофенона:



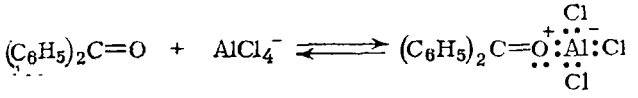
В синтезах кетонов требуется больше хлористого алюминия, чем в реакциях алкилирования, так как этот реагент образует с кислородсодержащими соединениями комплексы оксониевых солей. Так, если хлористый бензоил и хлористый алюминий смешать в эквивалентных количествах и нагревать или кипятить в растворе сероуглерода, то они соединяются, образуя кристаллическое комплексное соединение, которое, подобно хлористому алюминию, существует в растворе в димерной форме (Коулер, 1900). На схеме, изображающей предполагаемый механизм образования комплекса и последующего его взаимодействия, соли алюминия представлены в виде мономерных молекул, в действи-

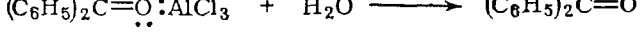
тельности же они имеют удвоенный молекулярный вес. Хлористый алюминий действует на первой стадии как кислота Льюиса, смещая пару электронов кислорода карбонильной группы и образуя координационный ковалентный комплекс (реакция 1). Последний частично диссоциирует на катион бензоила (реакция 2), который является активным электрофильным реагентом, атакующим бензол с отщеплением протона (реакция 3). Получается бензофенон, который соединяется с ионом $AlCl_4^-$ с образованием нового координационного ковалентного комплекса (реакция 4). По окончании процесса комплекс разлагают водой (реакция 5):


(1)


(2)

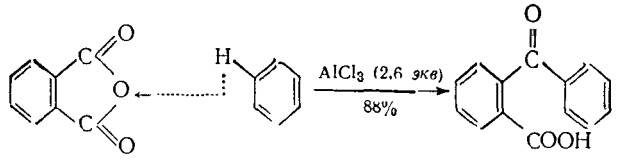
(3)


(4)

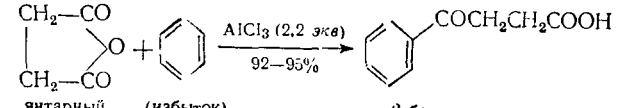

(5)

Таким образом, для образования комплекса требуется один эквивалент хлористого алюминия. Если ацилирующим средством служит ангидрид кислоты, то хлористый алюминий необходимо брать в количестве, достаточном для образования оксониевой соли с обеими карбонильными группами.

Этот метод с успехом применяют для получения кетокислот путем взаимодействия ароматических углеводородов с каким-нибудь легко доступным циклическим ангидридом (реакции 1—2):



фталевый ангидрид (избыток) *о*-бензоилбензойная кислота (т. пл. 128 °С) (1)



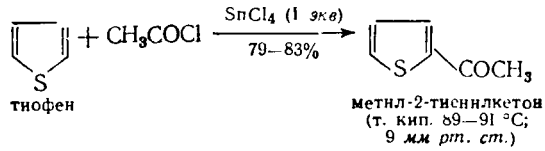
янтарный ангидрид (избыток) β-бензоилпропионовая кислота (γ-фенил-γ-кетомасляная кислота); т. пл. 116 °С (2)

Получаемые этим методом ароматические и смешанные жирноароматические γ-кетокислоты являются ценными промежуточными соединениями в многочисленных синтезах. Если вместо бензола применяют

толуол, то заместитель вступает почти исключительно в пара-положение к метильной группе (орто-эффект).

Эти реакции протекают легко и сразу останавливаются после введения одной дезактивирующей ацильной группы, вследствие чего первичный продукт конденсации не содержит примесей полизамещенных соединений. Такое поведение является одновременно и преимуществом, и недостатком, так как данная реакция большей частью неприменима к производным бензола, содержащим в ароматическом кольце мета-ориентирующие группы, например: C_6H_5CHO, $C_6H_5COOCH_3$, C_6H_5CN, $C_6H_5NO_2$ (в жестких условиях ацетофенон реагирует с бромистым *н*-пропилом, образуя *м*-изопропилацетофенон).

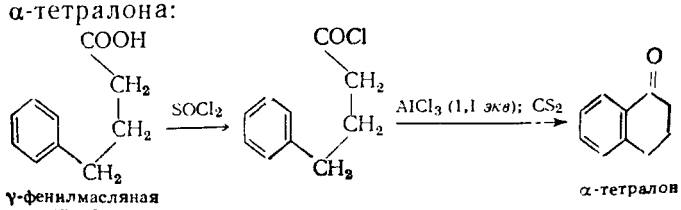
Нитробензол настолько инертен к ацилированию и так хорошо растворяет хлористый алюминий, с которым образует комплекс типа оксониевой соли, что его часто применяют в качестве растворителя при проведении конденсаций по Фриделю—Крафтсу с другими ароматическими соединениями. Перемещение замещающих групп, наблюдаемое при алкилировании, не происходит при синтезе кетонов, и реакции с хлорангидридами и ангидридами протекают обычно с лучшими выходами, чем с галоидными алкилами. Как уже упоминалось, для синтеза карбонилсодержащих соединений требуется большее количество катализатора, однако в отношении применимости и эффективности различных катализаторов сохраняется та же зависимость. Так, хлористый алюминий и здесь является самым сильным из обычно употребляемых катализаторов; хлорное олово и трехфтористый бор действуют слабее, но достаточно эффективно, а плавленый хлористый цинк очень мало активен. Более слабые катализаторы применяют тогда, когда желательно ослабить течение реакции. Например, тиофен настолько реакционноспособнее бензола, что в значительной мере полимеризуется в реакционной смеси, содержащей хлористый алюминий, и поэтому ацилирование тиофена лучше проводить в присутствии менее активного катализатора — хлористого олова:



тиофен

метил-2-тиенилкетон (т. кип. 89—91 °С; 9 *мм рт. ст.*)

Жидкий фтористый водород имеет некоторое преимущество в качестве катализатора для синтеза кетонов, так как в этом случае в качестве ацилирующего средства вместо ангидрида или хлорангидрида кислоты можно применить свободную кислоту. При ацилировании многоядерных углеводородов жидкий фтористый водород также иногда бывает полезен, так как он вызывает другую ориентацию, чем галоидные металлы. Эта реакция широко применяется для синтеза циклических кетонов внутримолекулярной конденсацией ароматического кольца с хлорангидридной группой боковой цепи, как это показано на примере получения α-тетралона:

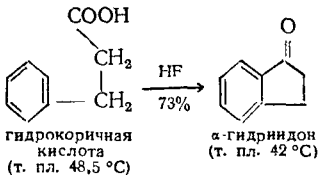


γ-фенилмасляная кислота

α-тетралон

Общий выход 74—91%, т. кип. 105—107 °С при 2 *мм рт. ст.*

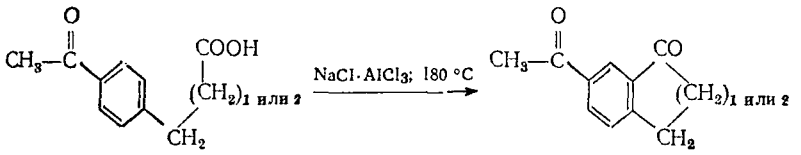
Пяти- и шестичленные кетоны обычно получаются этим методом с хорошим выходом. Другим способом, который часто оказывается эффективным, является обработка свободной кислоты фтористым водородом:



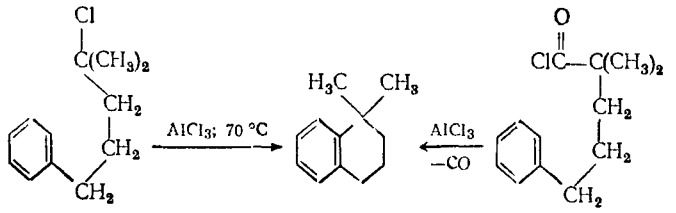
гидрокоричная кислота (т. пл. 48,5 °С) — α-гидриндон (т. пл. 42 °С)

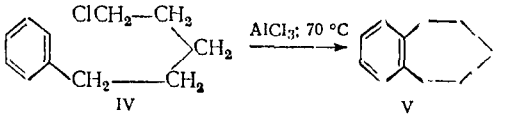
γ-Фенилмасляная кислота циклизуется этим методом непосредственно в α-тетралон; выход 92%. Для циклизаций такого типа часто применяют полифосфорную кислоту (смесь фосфорной кислоты с фосфорным ангидридом).

Фенильные группы, дезактивированные наличием ацильной группы и неспособные поэтому к межмолекулярному ацилированию, могут, однако, принимать участие в реакциях внутримолекулярного ацилирования, если циклизация приводит к образованию пятичленных или шестичленных колец (Бэддли[1], 1956). Например, в то время как инданон-1 и тетралон-1 не способны ацилироваться, ацилированные кислоты легко циклизуются при нагревании со сплавом хлористого натрия и хлористого алюминия, образуя циклический кетон:



Склонность к перегруппировкам во время внутримолекулярных циклизаций меньше, чем при обычных реакциях Фриделя—Крафтса. Так, из хлоридов I и IV образуются нормальные продукты циклизации III и V. 1,1-Диметилтетралин III получается также циклизацией хлорангидрида II; в данном случае реакция сопровождается декарбонилированием (Ротштейн, 1954):



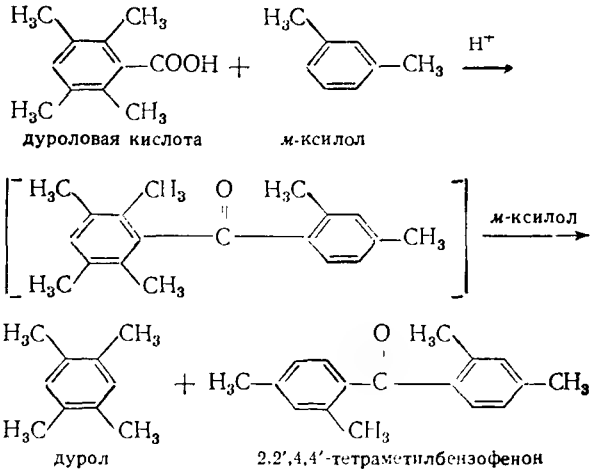


IV — V

бензосуберан

[1] Георг Бэддли; родился в 1906 г. в Лике (Стаффордшир, Англия); доктор наук Манчестерского университета (ученик Кеннера).

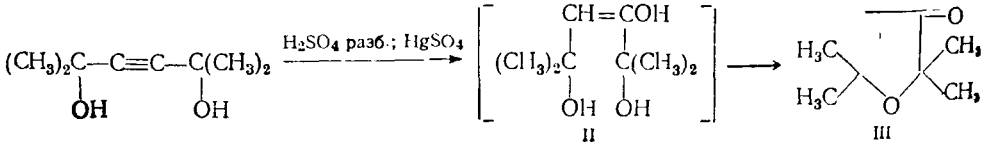
Симметричные диарилкетоны могут быть получены интересным методом *транс*-карбоцилирования (Фьюсон[1], 1959). Если дуроловую кислоту длительно нагревать с каким-нибудь достаточно реакционноспособным углеводородом, например с *м*-ксилолом, в присутствии полифосфорной кислоты, то получаются дурол и 2,2′,4,4′-тетраметилбензофенон:



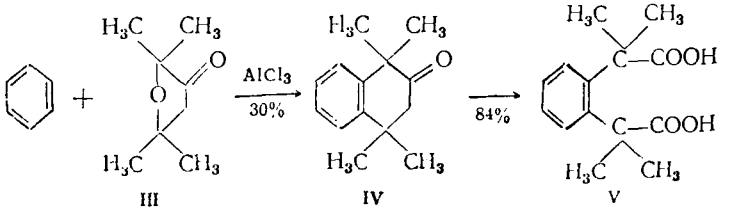
Реакция проходит через стадию образования промежуточного смешанного кетона, что было доказано выделением его в случае более быстрого ведения реакции. Частичное расщепление этого кетона со стороны пространственно более затрудненной арильной группы было установлено выделением 2,4-диметилбензойной кислоты.

Реакция *транс*-карбоцилирования была проведена также с анизолом и дифениловым эфиром.

Циклоалкилирование нового типа по Фриделю—Крафтсу было осуществлено с применением 2,2,5,5-тетраметил-3-кетотетрагидрофурана III. Это вещество получается каталитической гидратацией 2,5-диметилгексин-3-диола-2,5 (I):



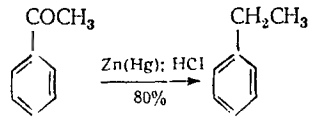
Кетон III реагирует с бензолом в присутствии хлористого алюминия, образуя сильно пространственно затрудненный кетон IV. Окисление последнего перманганатом приводит к *о*-фенилендиизомасляной кислоте V:



[1] Р. К. Фьюсон; родился в 1895 г. в Уэйкфилде (Иллинойс, США); доктор философии Миннесотского университета (ученик Хантера).

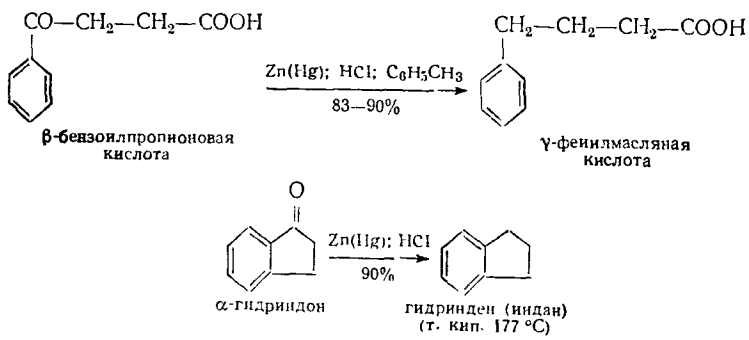
При окислении для предотвращения перегруппировок под влиянием щелочи добавляют в качестве буфера сернокислый магний (Брусон[1], 1958).

18.10 Восстановление карбонилсодержащих соединений. — Для восстановления карбонилсодержащих соединений, включая кетоны, получаемые по Фриделю—Крафтсу, существует несколько эффективных методов. Один из них, метод восстановления по Клемменсену[2] (1913), состоит в кипячении кетона с амальгамированным цинком и соляной кислотой. В этих условиях, например, ацетофенон восстанавливается до этилбензола:



Метод Клемменсена применим для восстановления большинства жирноароматических кетонов и некоторых жирных и алициклических кетонов. По-видимому, реакция не идет через промежуточную стадию образования карбинолов, о чем можно судить по тому, что сами карбинолы не восстанавливаются в данных условиях. Для восстановления веществ, малорастворимых в водной соляной кислоте, иногда добавляют смешивающийся с водой органический растворитель, например спирт, уксусную кислоту или диоксан. Однако особенно хорошие результаты дает прибавление нерастворимого в воде толуола (Мартин[3], 1939), энергичное размешивание реакционной смеси и применение цинка, который перед амальгамированием расплавляют и выливают в воду (Шерман, 1948). Бóльшая часть кетона удерживается в верхнем толуольном слое, а в водном солянокислом растворе он вступает во взаимодействие с цинком при таком большом разведении, что побочная реакция бимолекулярного восстановления подавляется.

Метод Клемменсена применим также для восстановления γ-кетокислот, получаемых конденсацией углеводородов с янтарным ангидридом (сукцинилирование) по Фриделю—Крафтсу. Этот метод применим и для восстановления циклических кетонов, образующихся путем внутримолекулярной конденсации:



[1] Герман А. Брусон; родился в 1901 г. в Мидлтауне (Огайо, США); доктор наук Цюрихской высшей технической школы (ученик Штаудингера).

[2] Е. Клемменсен (1876—1941); родился в Одензе (Дания); доктор философии Копенгагенского университета; работал в США.

[3] Эльмор Л. Мартин; родился в 1909 г. в Пратте (Канзас, США); доктор философии Гарвардского университета (ученик Физера).

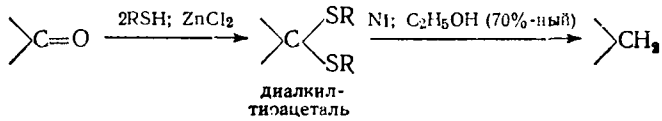
Методы восстановления Клемменсена и Кижнера дополняют друг друга; первый неприменим к соединениям, чувствительным к кислотам, а второй — к соединениям, чувствительным к щелочам и содержащим функциональные группы, которые реагируют с гидразином.

Многие замещенные бензофеноны восстанавливаются с хорошим выходом. Сначала добавляют хлористый алюминий к суспензии алюмогидрида лития в эфире, а затем вводят кетон и кипятят в течение 30 *мин* (Блэкуэлл, 1961).

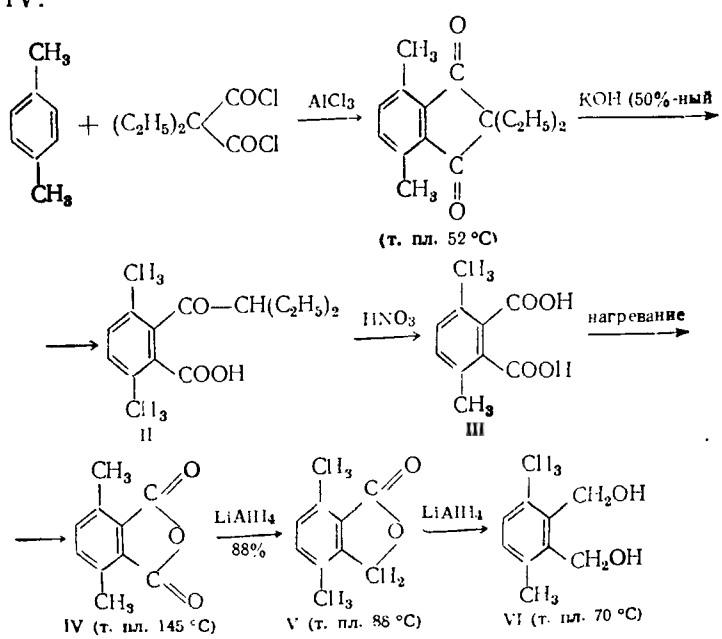
о-Ароилбензойные кислоты и γ-лактоны, образующиеся из них с помощью реакции Гриньяра, гладко восстанавливаются при кипячении с 80%-ной муравьиной кислотой и цинковой пылью (Летсингер, 1961).

Кетоны типа ацетофенона и α-тетралона также могут быть восстановлены до углеводородов с помощью каталитического гидрирования в присутствии палладия в качестве катализатора; β-ароилпропионовые кислоты этим методом восстанавливаются до α-арилмасляных кислот.

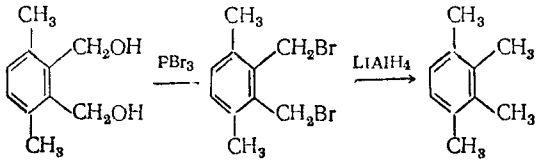
Четвертым методом восстановления карбонилсодержащих соединений является гидрогенолиз диалкилтиоацеталей никелем Ренея (см. том I; 12.41).



Новый способ синтеза преднизолона VIII (стр. 173) заключается в восстановлении 3,6-диметилфталевого ангидрида IV. Это вещество получается с хорошим выходом по методу Фрейнда (1916) конденсацией *п*-ксилола с хлорангидридом диэтилмалоновой кислоты по Фриделю—Крафтсу. При этом образуется 2,2-диэтил-4,7-диметилиндандион-1,3 (I), который расщепляется щелочью с образованием кетокислоты II. Последнюю окисляют концентрированной азотной кислотой при нагревании на паровой бане, причем получают 3,6-диметилфталевую кислоту III, которую нагреванием превращают в 3,6-диметилфталевый ангидрид IV:

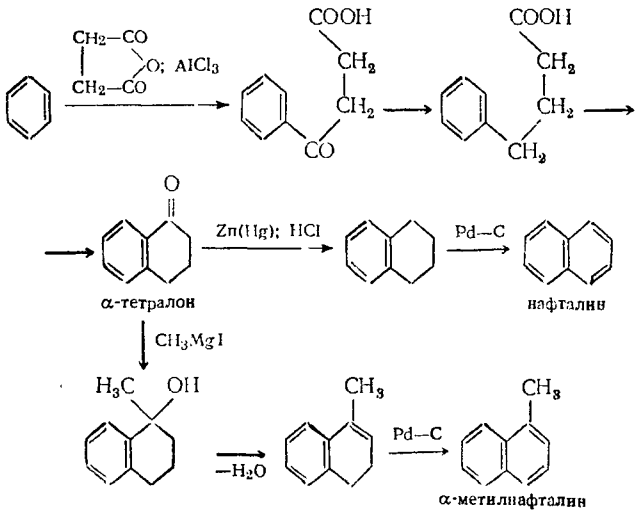


Бухта установил, что при действии на IV алюмогидридом лития в эфире восстанавливается только одна карбонильная группа и образуется 3,6-диметилфталид V, в то время как в случае незамещенного фталевого ангидрида восстанавливаются обе группы. Очевидно, присутствие двух метильных групп в орто-положениях вызывает пространственные затруднения, вследствие чего комплекс образуется только с одной из карбонильных групп. Для восстановления фталида V до диоксисоединения VI требуется образование только одного комплекса, и эту реакцию проводят в тех же самых условиях. Заключительными стадиями синтеза пренитола являются получение дибромида VII и его восстановление. Для этого последний кипятят с алюмогидридом лития в тетрагидрофуране в течение 24 *ч*.



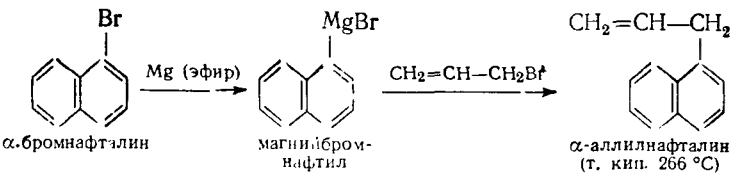
VI VII (т. пл. 100 °С) VIII

18.11 Последовательность синтезов. — Синтез и дегидрирование гидроароматических углеводородов лежат в основе получения различных ароматических соединений, строение которых вытекает из метода их образования. Так, например, α-тетралон (легко получаемый сукцинилированием бензола по Фриделю—Крафтсу, восстановлением по Клемменсену и циклизацией) превращают восстановлением по Клемменсену в тетралин, который образует при дегидрогенизации нафталин. Если же тетралон конденсировать с магнийиодметилом, образовавшийся карбинол дегидратировать до метилдигидронафталина, то дегидрогенизацией последнего получают α-метилнафталин:

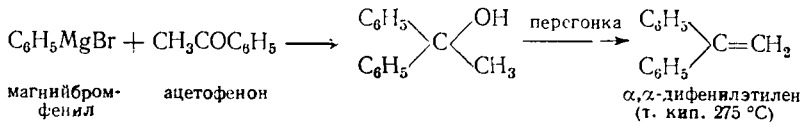


Если исходным веществом вместо бензола служит *п*-ксилол, то конечными продуктами являются 1,4-диметил- и 1,4,5-триметилнафталины.

18.12 Синтезы Гриньяра. — Реакция Гриньяра применяется во многих синтезах смешанных жирноароматических углеводородов, содержащих насыщенные и ненасыщенные боковые цепи. Приводимые ниже примеры (реакции 1—3) иллюстрируют один из типов реакций, при которых используются арилмагнийгалогениды — реактивы Гриньяра, легко получаемые взаимодействием магния с ароматическими бромидами и иодидами:

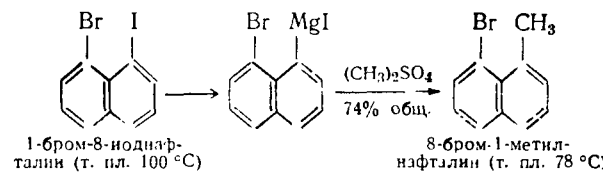


(1)



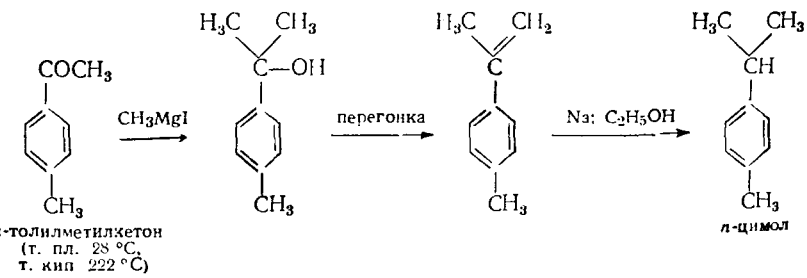
(2)

Часто применяемой реакцией является введение метильной группы в ядро взаимодействием арилмагнийгалогенида с диметилсульфатом. Результат этой реакции такой же, как и при синтезе по Вюрцу—Фиттигу, но метилирование по Гриньяру часто протекает более гладко и носит избирательный характер (реакция 3):



(3)

Другим типом реакции Гриньяра является взаимодействие алкилмагнийгалогенидов с карбонилсодержащими соединениями ароматического ряда. Этим методом получено много различных углеводородов, путь синтеза которых показан на примере *n*-цимола:



Двойную связь боковой цепи гидрируют каталитически над платиной или восстанавливают металлическим натрием в абсолютном этиловом спирте. То, что этот метод восстановления специфичен для сопряженных систем и неприложим к изолированным двойным связям, иллюстрируется поведением 1-фенилбутадиена, легко синтезируемого, по Гриньяру, из коричного альдегида. Восстановление металлическим натрием в спирте приводит к 1,4-присоединению водорода в диеновой системе боковой цепи с образованием 1-фенилбутена-2 (β-бутенилбен-

зол). Так как двойная связь в боковой цепи последнего находится в изолированном, а не в сопряженном с кольцом положении, то она не подвергается дальнейшему действию этого восстановителя и 1-фенилбутен-2 может быть выделен с хорошим выходом. При взаимодействии с кипящим спиртовым раствором едкого кали 1-фенилбутен-2 изомеризуется в 1-фенилбутен-1 (α-бутенилбензол):

$$C_6H_5{-}CH{=}CH{-}CHO \xrightarrow{CH_3MgBr} C_6H_5{-}CH{=}CH{-}CH(OH){-}CH_3 \xrightarrow[70\%\ общ.]{H_2SO_4\ (30\%\text{-ная})}$$

коричный альдегид

$$\longrightarrow C_6H_5{-}CH{=}CH{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow{Na;\ C_2H_5OH} C_6H_5{-}CH_2{-}CH{=}CH{-}CH_3 \xrightarrow{KOH\ спирт}$$

1-фенилбутадиен-1,3 (т. кип. 86 °С; 11 *мм рт. ст.*) 1-фенилбутен-2 (т. кип. 176 °С)

$$\longrightarrow C_6H_5CH{=}CHCH_2CH_3$$

1-фенилбутен-1 (т. кип. 188 °С)

Это более устойчивое соединение, в котором двойная связь боковой цепи сопряжена с кольцом; оно может быть восстановлено металлическим натрием в спирте в *н*-бутилбензол.

Другой вариант получения 1-фенилбутена-1 синтезом Гриньяра приведен ниже:

$$C_6H_5{-}CHO \xrightarrow{н\text{-}C_3H_7MgI} C_6H_5{-}CH(OH){-}CH_2{-}CH_2{-}CH_3 \xrightarrow{HCl\ в\ эфире}$$

$$\longrightarrow C_6H_5{-}CHCl{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_3 \xrightarrow{пиридин;\ 125\ °C} C_6H_5{-}CH{=}CH{-}CH_2{-}CH_3$$

1-фенилбутен-1

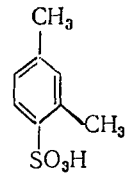
18.13 Гидролиз сульфонатов. — Реакция между ароматическим углеводородом и серной кислотой с образованием арилсульфокислоты $ArSO_3H$ представляет собой обратимый процесс, и при соответствующих условиях углеводород может быть регенерирован из сульфокислоты или из ее щелочной соли, сульфоната $ArSO_3Na$. Обычно процесс гидролиза (десульфирование) лучше всего протекает в водном растворе разбавленной серной кислоты при 135—200 °С и проводится нагреванием реагентов в запаянной трубке или пропусканием перегретого пара через разбавленный сернокислый раствор сульфокислоты или ее соли; углеводород отгоняется из реакционной смеси по мере образования:

$$ArSO_3H(Na) + H_2O \xrightarrow{H_2SO_4\ разб.} ArH + H_2SO_4(NaHSO_4)$$

Десульфирование имеет большое значение для выделения чистых углеводородов из смесей изомеров, полученных из каменноугольной смолы или из нефти (ксилолы, диметилнафталины). Смесь изомеров сульфируют, а полученные сульфокислоты превращают в твердые растворимые в воде натриевые или калиевые соли, которые подвергают дробной кристаллизации. Путем гидролиза разделенных сульфонатов получают как жидкие, так и твердые углеводороды.

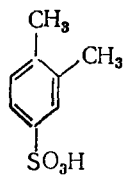
Ксилольная фракция каменноугольной смолы содержит 50—60% *м*-ксилола и по 10—25% орто- и пара-изомеров наряду с незначительным количеством этилбензола. В методе разделения ксилолов частично

использована различная способность изомеров сульфироваться и десульфироваться. *м*-Ксилол, наиболее реакционноспособный из изомеров, медленно растворяется при комнатной температуре в 80%-ной серной кислоте, превращаясь в производное I; *о*- и *п*-ксилолы не изменяются при встряхивании с 80%-ной кислотой, но сульфируются 84%-ной серной кислотой, образуя соответственно сульфокислоты II и III:



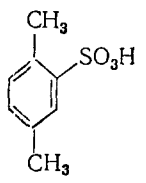
I

м-ксилол-4-сульфокислота



II

о-ксилол-4-сульфокислота



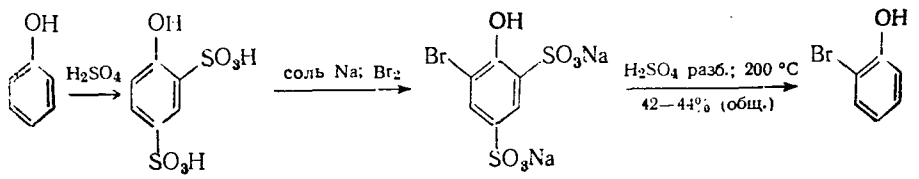
III

п-ксилол-2-сульфокислота

Другие исследования показывают, что *о*-ксилол несколько более активен, чем пара-изомер. Так, в одном методе разделения ксилолов смесь частично сульфируют концентрированной серной кислотой при 20 °С. Непрореагировавший остаток, обогащенный *п*-ксилолом, затем сульфируют олеумом. Образовавшуюся кислоту III кристаллизуют из разбавленной серной кислоты, в которой она менее растворима, чем ее изомеры.

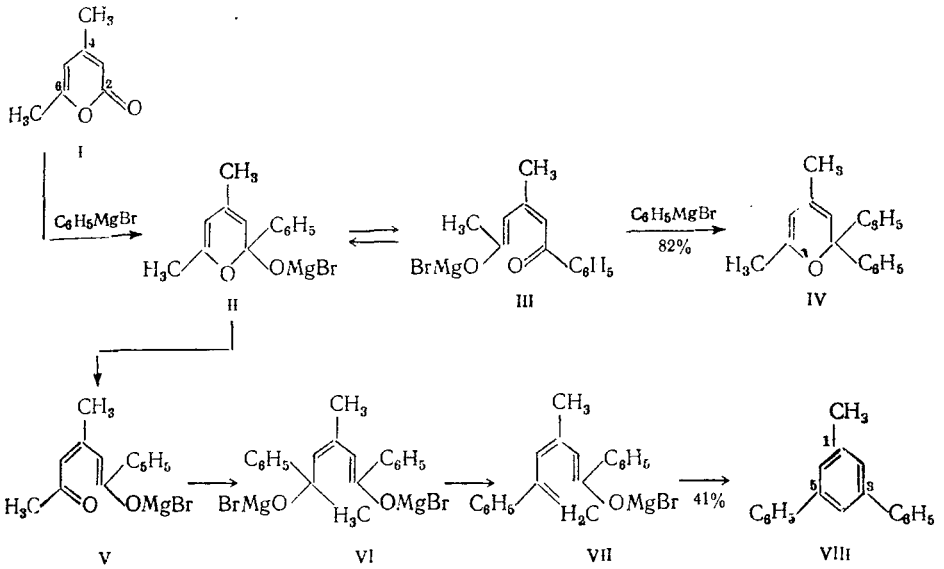
Из смеси кислот I и II кристаллизацией их натриевых солей выделяют орто-производное II, которое содержится в менее растворимой фракции, тогда как мета-производное I находится в более растворимой фракции. Очищенные кислоты или их соли гидролизуют соляной кислотой при 190—195 °С. По другому способу технический ксилол полностью сульфируют, а затем смесь сульфокислот нагревают с соляной кислотой при 122 °С, причем в основном гидролизуется только более реакционноспособная *м*-ксилол-4-сульфокислота I.

Другим применением обратимой реакции сульфирования является введение блокирующих сульфогрупп в ядро, что дает возможность получать соединение с нужным положением заместителей, как показано на следующем примере:



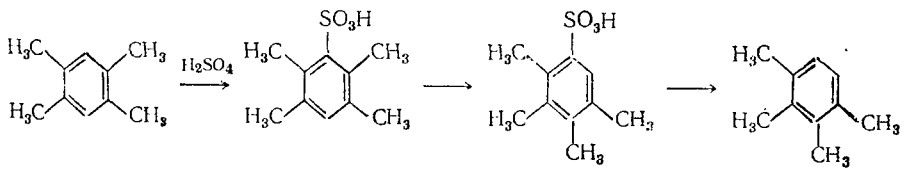
18.13а Синтез углеводородов из 2-пиронов. — Исходным продуктом одного интересного синтеза нового ароматического углеводорода является 4,6-диметилпирон-2 (I), легко получаемый путем декарбоксилирования изодегидрацетовой кислоты (см. раздел 15.3) кипящей соляной кислотой. Гомппер (1961) обнаружил, что при медленном добавлении эфирного раствора 4,6-диметилпирона-2 к охлажденному до —75 °С раствору магнийбромфенила получается 4,6-диметил-2,2-дифенил-α-пиран IV. Вероятно, промежуточно образуется продукт присоединения II, изомеризующийся в соединение III с образова-

нием новой карбонильной группы, после чего происходит еще одна реакция присоединения и вновь замыкание окисного кольца:



Однако если добавлять реактив Гриньяра к раствору 4,6-диметилпирона-2 (I), а не в обратном порядке, как в рассмотренном выше случае, то реакция протекает иначе и образуется с выходом 41% 3,5-дифенилтолуол VIII (т. пл. 130 °С), производное *м*-терфенила. По-видимому, исходная 6-метильная группа пирона I участвует в построении бензольного кольца, возможно, через промежуточные стадии V—VII. Углеводород VIII может быть также получен взаимодействием 4,6-дифенилпирона-2 с метилмагнийбромидом (выход 53%).

18.14 Реакция Якобсена. — Якобсен[1] обнаружил (1886), что в присутствии серной кислоты продукт сульфирования тетра- или пентаметилбензола перегруппировывается с миграцией метильной группы. Так, дуролсульфокислота превращается главным образом в преhитолсульфокислоту, из которой после десульфирования получают преhитол с выходом около 41%.



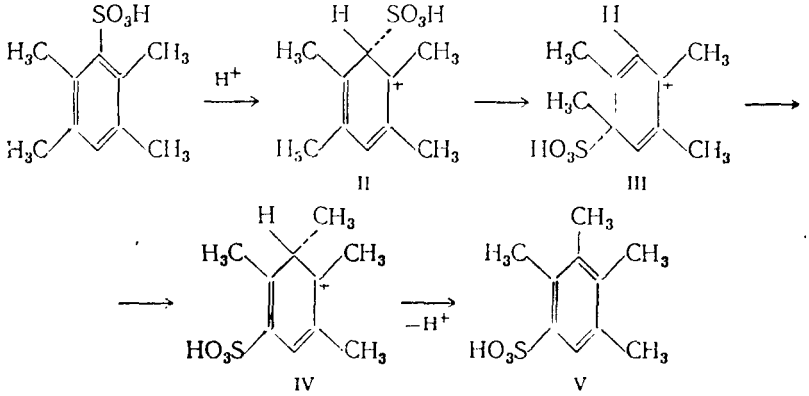
дурол преhитол

Отделяемая перед десульфированием нерастворимая в воде смола содержит гексаметилбензол, а кислотная фракция в качестве других

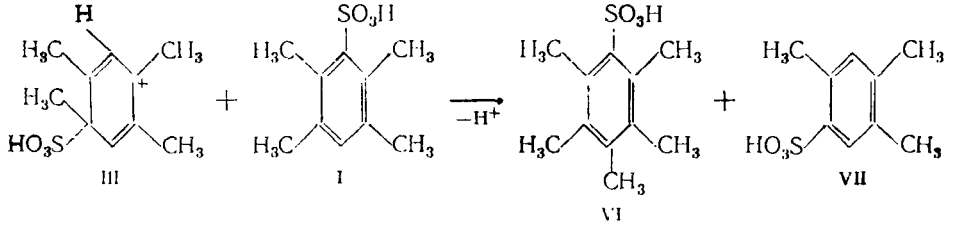
[1] Оскар Якобсен (1840—1889); родился в Арнсбурге (Гольштейн, Германия); доктор философии Кильского университета; работал в Ростокском университете.

побочных продуктов содержит сульфокислоты пентаметилбензола и 1,2,4-триметилбензола. Исследования Л. Смита (1932—1940) показали следующее: перегруппировке подвержены только вицинальные тетра- или пентаалкилсульфокислоты; мигрирующая алкильная группа всегда вступает в вицинальное положение; не только серная кислота, но и другие кислоты катализируют перегруппировку сульфокислот.

Мы считаем, что реакция заключается в присоединении протона к сульфокислоте I с образованием ариниевого иона II, который претерпевает аллильную миграцию сульфогруппы (ариниевый ион III), сопровождающуюся миграцией метильной группы в обратном направлении (ариниевый ион IV). Последующим отщеплением протона ариниевый ион IV превращается в пренитолсульфокислоту V. Пространственные затруднения, вызванные наличием в дуролсульфокислоте I двух орто-алкильных групп, способствуют образованию устойчивых неплоских ариниевых ионов II—IV. Менее затрудненная в пространственном отношении пренитолсульфокислота V не перегруппировывается.

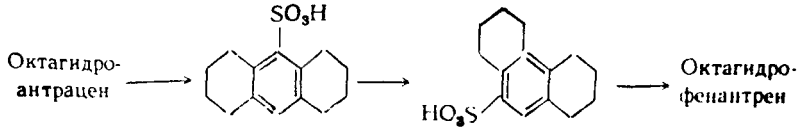


Одна метильная группа иона ариния III может переместиться к дуролсульфокислоте I; при этом образуется пентаметилбензолсульфокислота VI и 1,2,4-триметилбензолсульфокислота-5 (VII):

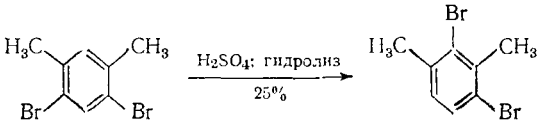


Обратимость большинства этих реакций, за исключением конечной стадии, приводящей к пренитолсульфокислоте, является причиной того, что пренитол получается из пентаметилбензола с общим выходом около 27%.

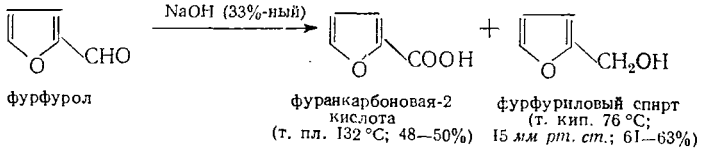
В качестве примера течения реакции Якобсена с хорошим выходом (85%) можно привести изомеризацию октагидроантрацена в октагидрофенантрен (Шрётер, 1927):

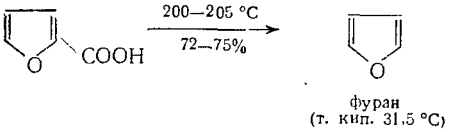


Сульфокислоты, образующиеся из трех триметилбензолов, устойчивы к серной кислоте из-за того, что у них отсутствуют пространственные затруднения, а сульфокислоты мезитилена—из-за того, что последний не содержит *м*-метильной группы, способной к миграции. Полиалкилбензолы, содержащие амино- или метоксигруппы, не претерпевают перегруппировки Якобсена вследствие предпочтительной протонизации функциональных групп, содержащих азот или кислород. Нитро- и карбоксильная группы препятствуют перегруппировке благодаря тому, что их индукционное влияние затрудняет присоединение электрофильных реагентов (протона) к ядру и приводит к еще большему возрастанию положительного заряда в ядре. Отмечены перегруппировки и в случае галоидзамещенных полиалкилбензолов, но при этом обычно образуются сложные смеси продуктов. Одним из практических применений этой перегруппировки является изомеризация 4,6-дибром-*м*-ксилола в 2,4-дибром-*м*-ксилол, недоступный другим путем:

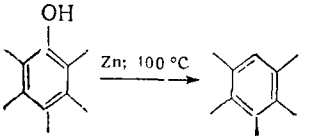


18.15 Декарбоксилирование. — Способом получения углеводородов деградацией является метод декарбоксилирования (отщепление двуокиси углерода) карбоновых кислот при нагревании их натриевых солей с известью. Как указано выше, свободный от тиофена бензол был впервые получен именно этим методом (см. 17.1). Удобным способом декарбоксилирования является нагревание вещества в растворе хинолина в присутствии порошкообразной меди как катализатора (Дж. Джонсон, 1930). Этот метод находит применение в синтезе фурана, гетероциклического кислородсодержащего соединения, в некоторой степени обладающего ароматическими свойствами. Так, фурфурол, получаемый в технике переработкой кукурузных кочерыжек (см. том I; 12.15), превращают по реакции Канниццаро в фурфуриловый спирт и фуранкарбоновую-2 кислоту, которую затем декарбоксилируют:

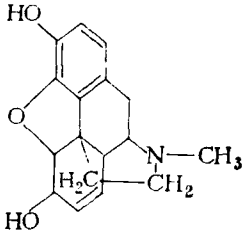




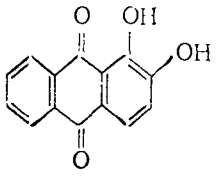
18.16 Перегонка фенолов с цинковой пылью. — Фенолы обладают способностью превращаться в исходные углеводороды при нагревании до температуры красного каления с цинковой пылью, причем кислород, вероятно, отщепляется в виде окиси цинка.



Реакцию проводят или перегонкой фенола над цинковой пылью в трубке из тугоплавкого стекла, нагреваемой в печи до темно-красного каления, или нагреванием 1—2 *г* фенола с 25—50 *г* цинковой пыли в запаянной колбе из стекла пирекс до начала размягчения стекла. Эта реакция разложения используется для исследования соединений неизвестного строения, так как она дает возможность установить природу исходного углеводорода. Например, получением фенантрена при расщеплении морфина впервые было показано, что этот алкалоид является производным фенантрена. Этим же способом было впервые установлено, что природное красящее вещество ализарин относится к антраценовому ряду.



морфин



ализарин

Процесс деградации ализарина заключается в восстановлении центральной хинонной группировки до гидрохинонной, содержащей две гидроксильные группы, и последующем отщеплении всех четырех гидроксильных групп.

18.17 Восстановление фенолов. — Другой метод восстановления фенолов в ароматические углеводороды имеет особенно большое значение для химии природных соединений, так как он применим для работы с малыми количествами вещества (50—200 *мг*) и реакция проводится в таких мягких условиях, что устраняется возможность перегруппировки. Метод был разработан Кеннером (1955) и использован Пелльтье[1] для работы с полумикроколичествами веществ (1958). Раствор фенола и диэтилового эфира фосфористой кислоты в четыреххлористом углероде обрабатывают триэтиламином и оставляют на 24 *ч* для полного выпадения солянокислого триэтиламина (реакция 1). Затем полученный арилдиэтилфосфат отделяют, растворяют в тетрагидрофуране и восстанавливают натрием в жидком аммиаке (реакция 2)

$$\mathrm{ArOH + HOP(OC_2H_5)_2 + CCl_4 + (C_2H_5)_3N \longrightarrow}$$

$$\mathrm{\longrightarrow ArO\overset{O^-}{\overset{|}{P}}{}^+(OC_2H_5)_2 + CHCl_3 + (C_2H_5)_3N\cdot HCl} \qquad (1)$$

$$\mathrm{ArO\overset{O^-}{\overset{|}{P}}{}^+(OC_2H_5)_2 + 2Na + NH_3 \longrightarrow ArH + NaNH_2 + NaO\overset{O^-}{\overset{|}{P}}{}^+(OC_2H_5)_2} \qquad (2)$$

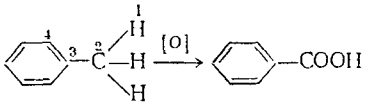
Выходы чистых полициклических углеводородов, полученных из 12 соответствующих фенольных производных, лежат в пределах 18—52%, что вполне достаточно для целей идентификации. Гейтер (1883) сооб-

[1] С. Пелльтье; родился в 1924 г. в Канкаки (Иллинойс, США); доктор философии Корнеллского университета (ученик Дж. Джонсона).

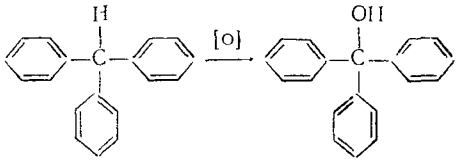
щил, что при нагревании фенола с сернистым соединением фосфора (вероятно с P_2S_3) с небольшим выходом образуется бензол.

Исходя из α- и β-нафтола и применив реагент, полученный сожжением фосфора и серы в соотношении 2 : 3, Мультон (1961) получил нафталин с выходом 11—20%. Взаимодействие этого реагента с β-нафтолом и фенолом (молярное соотношение 1 : 3) привело к получению нафталина с выходом 67%.

18.18 Окисление алкилбензолов. — Характерной реакцией толуола является его окисление до бензойной кислоты при нагревании в запаянной трубке с разбавленной азотной кислотой, при кипячении со смесью бихромата калия и серной кислоты, а также под действием щелочного раствора перманганата калия при 95 °С (выход почти количественный):



Этими реакциями, с одной стороны, иллюстрируется устойчивость бензольного ядра, а с другой — активирующее влияние ненасыщенной фенильной группы на атомы водорода соседней метильной группы. Единственный водородный атом трифенилметана настолько подвижен, что окисление до трифенилкарбинола (т. пл. 162 °С) происходит даже при пропускании воздуха через раствор углеводорода в сероуглероде в присутствии следов хлористого алюминия.



трифенилметан трифенилкарбинол

трет-Бутильная группа устойчива к окислению, так как не содержит атомов водорода в таком положении, которое может быть активировано ядром.

Толенд[1] нашел (1961), что толуол и ксилолы способны окисляться до соответствующих карбоновых кислот при нагревании с серой и водой до 200—400 °С (под давлением):

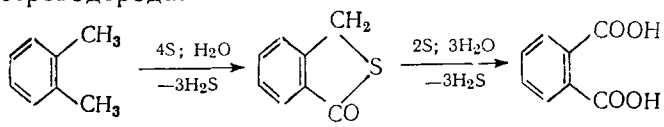
$$C_6H_5CH_3 + 3S + 2H_2O \longrightarrow C_6H_5COOH + 3H_2S$$

Во избежание непосредственного взаимодействия с серой углеводород добавляют к предварительно нагретой смеси воды и серы. Реакция неожиданно оказалась обратимой, но может быть доведена до конца применением избытка окислителя или добавлением двуокиси серы, которая реагирует с выделяющимся сероводородом также с образованием серы; в этом случае реакция протекает по следующей схеме:

$$C_6H_5CH_3 + SO_2 \longrightarrow C_6H_5COOH + H_2S$$

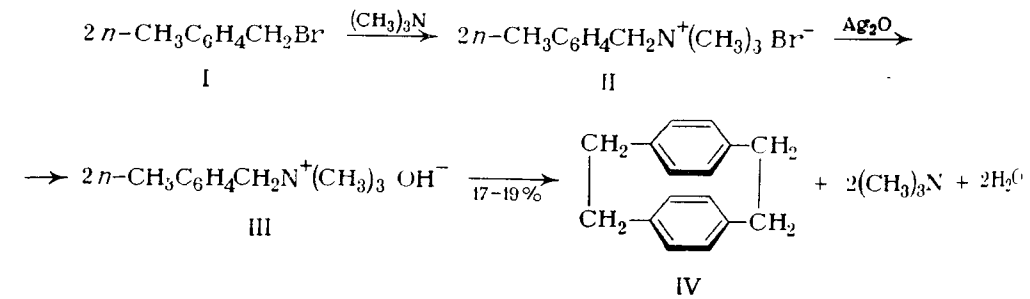
[1] Вильям Г. Толенд; родился в 1917 г. в Спрингфилде (Массачусетс, США); доктор философии университета в Пардю (ученик Мак Би).

о-Ксилол реагирует быстрее, чем его изомеры, и превращается во фталевую кислоту с выходом свыше 80%. Промежуточным продуктом этой реакции является тиофталид и, поскольку процессы его образования и дальнейшего окисления обратимы, он может быть получен в качестве главного продукта, если реакционную смесь охладить под давлением сероводорода.

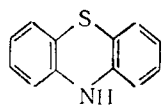


Применение безводного аммиака вместо воды приводит к образованию тиоамида или нитрила в зависимости от конечного давления сероводорода (Толенд, 1962).

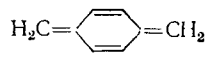
18.19 Парациклофаны. — Парациклофаны представляют собой новый тип углеводородов, содержащих две фенильные группы, соединенные в пара-положениях посредством полиметиленовых мостиков, как это показано на примере соединения IV. Поскольку в этом случае каждый мостик состоит из двух метиленовых групп, то углеводород IV обозначают как [2,2]-парациклофан. Этот интересный углеводород (т. пл. 287 °С) впервые был получен в качестве продукта пиролиза *п*-ксилола (К. Браун, 1949). Изображенный на схеме удобный препаративный метод получения [2,2]-парациклофана был предложен Вейнбергом и Фосеттом (1960).



Водный раствор четвертичной соли II, полученный из триэтиламина и α-бром-*п*-ксилола I (т. пл. 36 °С), обрабатывают окисью серебра и фильтрованный раствор четвертичного основания III нагревают затем с толуолом для отделения воды. По удалении воды продукт реакции разлагается с образованием твердого поли-*п*-ксилола и парациклофана IV, который легко выделяют из высушенной реакционной смеси экстракцией толуолом. Прибавление в качестве ингибитора полимеризации фенотиазина



по-видимому, повышает выход димера. Реакция представляет собой 1,6-отщепление по Гофману с образованием *п*-ксилилена



который затем димеризуется и полимеризуется. Эрред (1957—1960) разработал метод приготовления раствора *п*-ксилилена, заключающий

ся в быстро протекающем пиролизе *п*-ксилола при низком давлении. Далее смесь продуктов пиролиза немедленно охлаждают путем пропускания ее в растворитель при —78 °С. При этой температуре полупериод распада такого раствора достигает примерно 21 *ч*.

При комнатной температуре *п*-ксилилен превращается в [2,2]-парациклофан и полимер.

п-Ксилилен обладает диамагнитными свойствами, однако его рассматривают как псевдобирадикал, так как он реагирует с иодом, образуя *п*-ксилилендииодид, а с кислородом дает перекись поли-*п*-ксилилена, которая, разлагаясь при 125 °С, превращается с хорошим выходом в терефталевый альдегид. Взаимодействие *п*-ксилилендибромида с фениллитием в эфире приводит к поли-*п*-ксилилену с выходом 74% (Голден, 1961).

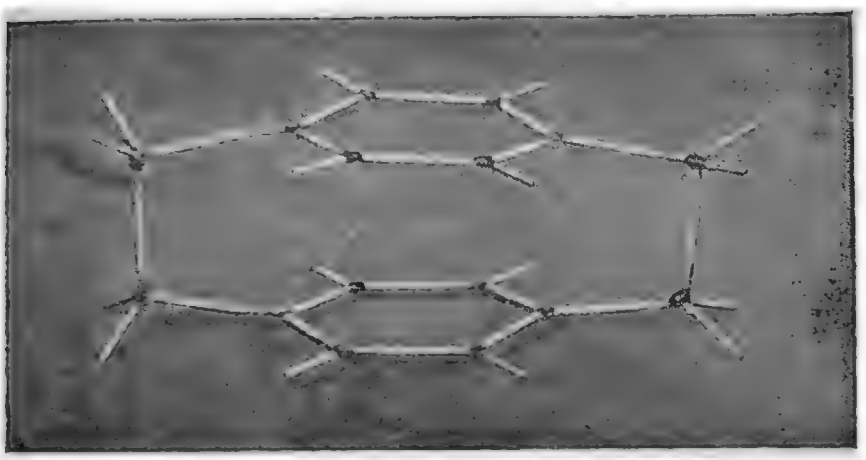
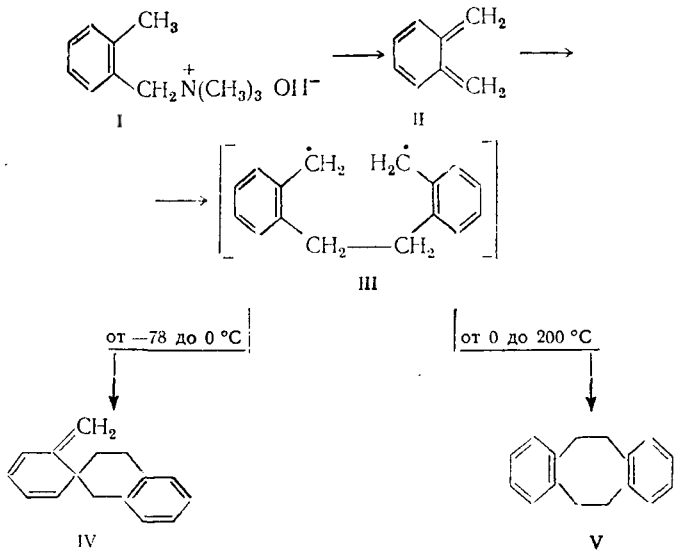


Рис. 19.

Дрейдинговская модель [2,2]-парациклофана (рис. 19) дает приблизительное представление о геометрии этой молекулы. Методом рентгеноструктурного анализа показано, что бензольные кольца не плоские, что в каждом из них пара-углеродные атомы смещены на 0,13 Å (отклонены на угол 11°) по отношению к плоскости других четырех углеродов, а обе плоскости бензольных колец удалены друг от друга на 3,09 Å. В 1951 г. Крам получил [2,2]-парациклофан и ряд его высших гомологов с помощью внутримолекулярной реакции Вюрца, проводя ее в условиях большого разбавления. Он сравнивал их спектры со спектрами нециклических аналогов. Оказалось, что первые 2 члена ряда, [2,2]- и [3,3]-парациклофаны, вследствие их непланарности не поглощают в ультрафиолетовой области, что характерно для обычных бензольных колец. [4,4]-Парациклофан обладает нормальным ультрафиолетовым спектром поглощения, но поскольку ацилирование по Фриделю—Крафтсу останавливается после введения одной ацетильной группы, то дезактивирующее влияние этой группы передается трансаннулярно другому кольцу. В случае [6,6]-парациклофана ацилируются оба кольца.

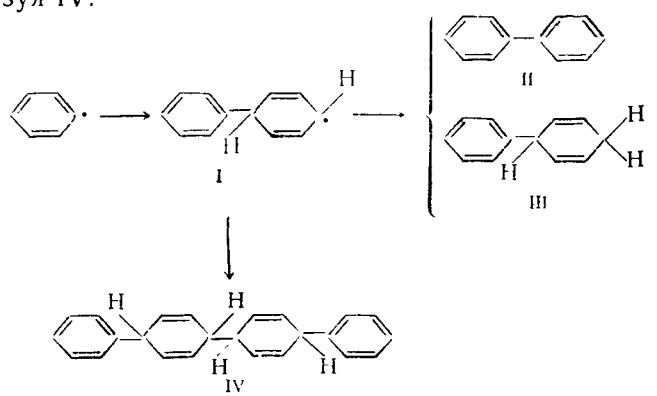
При быстро протекающем пиролизе четвертичного основания 1 и охлаждении до —78 °С Эрред (1961) получил с хорошим выходом

о-ксилилен II. Последний димеризуется при низкой температуре в очень реакционноспособный спиро-ди-*о*-ксилилен IV (λ=304 *ммк*), а при умеренных температурах циклизуется, образуя цикло-ди-*о*-ксилилен V:



I II III IV V

18.20 Хинонметановые системы. — Давно было известно, что дифенил II образуется в качестве продукта термического разложения раствора перекиси бензоила наряду с двуокисью углерода и бензойной кислотой. Исследование процесса разложения относительно сильно разбавленного бензольного раствора перекиси бензоила при температуре кипения в атмосфере азота привело к открытию еще двух углеводородов (Де-Тар, 1958). Один из них был охарактеризован как 1,4-дигидродифенил III (т. пл. —4 °С), а другой как *цис-цис*-1′,4′,1″4″-тетрагидро-*п*-тетрафенил IV (т. пл. 146 °С). Ключевым промежуточным соединением, очевидно, является радикал I, который диспропорционируется на дифенил II и его дигидропроизводное III, а также димеризуется, образуя IV:

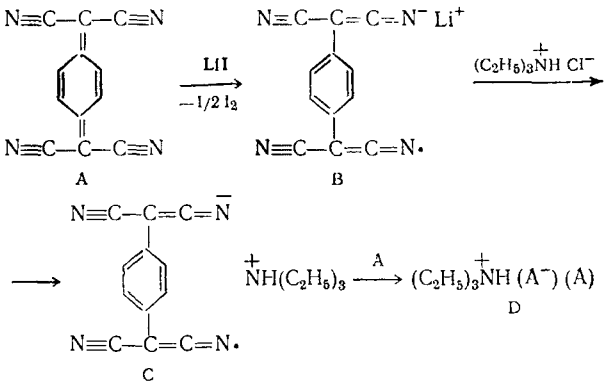


I II III IV

При взаимодействии дифенила с натрием в жидком аммиаке получают окрашенный в темно-красный цвет дифенилдинатрий, который при разложении твердым хлористым аммонием в атмосфере азота превращается в 1,4-дигидродифенил (Хюккель, 1956). По Берчу (натрий-

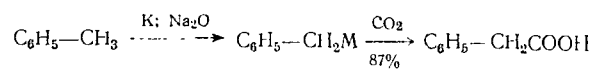
этиловый спирт, жидкий аммиак), восстанавливаются оба кольца дифенила.

7,7,8,8-Тетрацианхинондиметан A (т. пл. 296 °C), синтезированный конденсацией циклогександиона-1,4 с нитрилом малоновой кислоты, бромированием и отщеплением затем галоидоводорода действием пиридина, обладает свойствами, сходными со свойствами тетрацианэтилена (см. том I; 5.11), и является π-кислотой, примерно равной с ним силы (Аккер, Бенсон[1] и др., 1960). Константа равновесия реакции образования π-комплекса с пиреном составляет 78,4 по сравнению с 29,5 для комплекса тетрацианэтилена с пиреном. Вероятно, это объясняется тем, что молекула соединения A достаточно велика для эффективного перекрывания электронных орбит большой π-системы пирена. Соединение A претерпевает одноэлектронное восстановление, например, при взаимодействии с иодистым литием в ацетонитриле с образованием кристаллического солеобразного π-комплекса B, анионом которого является радикал (в формуле представлена только одна из многих резонансных структур):



Соли этого типа отличаются высоким удельным электрическим сопротивлением (10^4—10^{21} *ом·см*). Соль B реагирует с водным раствором хлористого триэтиламмония, образуя окрашенную в синий цвет соль C. При добавлении нейтрального соединения A к ацетонитрильному раствору комплекса C образуются пурпурно-черные кристаллы анион-радикального комплекса D, удельное сопротивление которого достигает лишь 20 *ом·см*. Комплексы последнего типа обладают наименьшим удельным электрическим сопротивлением, известным до сих пор для органических соединений.

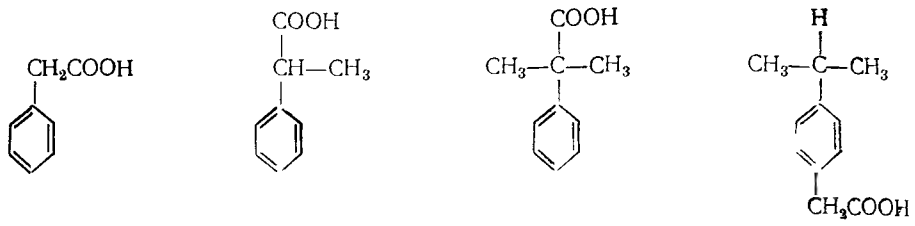
18.21 Металлирование боковой цепи. — Металлирование боковой цепи толуола проходит успешно при очень энергичном перемешивании его со смесью порошкообразного металлического калия и окиси натрия при 90 °C (Мортон[2], 1955). Реакционную смесь, окрашенную в кирпично-красный цвет, выливают на твердую углекислоту; при этом происходит карбоксилирование, и образуется фенилуксусная кислота:



[1] Рихард Эдвард Бенсон; родился в 1920 г. в Расине (Висконсин, США); доктор философии Небраского университета (ученик Гамильтона).

[2] Эвери А. Мортон; родился в 1892 г. в Сент-Лоренсе (Южная Дакота, США), доктор философии Массачусетского технологического института (ученик Норриса).

Реакция замещения на металл селективна, и воздействию подвергаются только α-углеродные атомы боковой цепи. Ниже приводятся строение и выход продуктов, полученных из этилбензола, кумола и *п*-цимола:



87% 31% 11% 58%

Очевидно, метильная группа более чувствительна к воздействию, чем этильная или изопропильная группы.

α-Этилирование боковой цепи осуществляют, действуя на углеводород этиленом под давлением в присутствии катализатора, состоящего из металлического натрия и антрацена в качестве промотора (Пинес[1], 1955). Таким путем из толуола получают *н*-пропилбензол и 3-фенилпентан:

$$C_6H_5—CH_3 \xrightarrow[200\ ^\circ C]{CH_2=CH_2} C_6H_5—CH_2—CH_2—CH_3 + C_6H_5—CH(C_2H_5)_2$$

Кумол превращается в этих условиях в *трет*-амилбензол:

$$C_6H_5—CH(CH_3)_2 \xrightarrow[200\ ^\circ C]{CH_2=CH_2} C_6H_5—C(CH_3)_2—CH_2—CH_3$$

По-видимому, этот процесс является цепной реакцией, включающей металлирование промотора (ArH):

$$ArH \xrightarrow{Na} ArNa \xrightarrow{C_6H_5CH_3} C_6H_5—CH_2Na \xrightarrow{CH_2=CH_2}$$

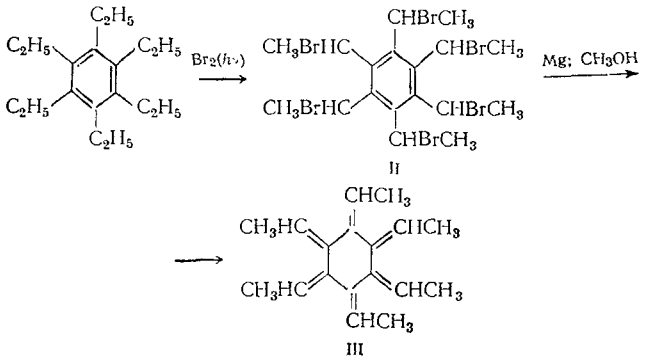
$$\longrightarrow C_6H_5—CH_2—CH_2—CH_2Na \xrightarrow{ArH} C_6H_5—CH_2—CH_2—CH_3 + ArNa$$

18.22 Гексаэтилбензол. — Фотохимическое бромирование гексаэтилбензола I в кипящем четыреххлористом углероде приводит с почти количественным выходом к гекса-(α-бромэтил)-бензолу II (Хопфф[2], 1961). Дегидробромированием последнего с магнием и метиловым спиртом получают углеводород (выход 29%), охарактеризованный как гексаэтилидендиклогексан III.

---

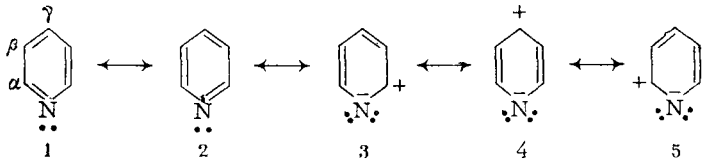
[1] Герман Пинес; родился в 1902 г. в Лодзи (Польша); доктор философии Чикагского университета.

[2] Генрих Хопфф; родился в 1896 г. в Кайзерлаутерне (Германия); доктор философии Мюнхенского университета (ученик Р. Вильштеттера и К. Мейера); работал в фирме И. Г. Фарбениндустри, в Майнцском университете и в Цюрихской высшей технической школе.



Строение вещества III установлено обратным превращением в вещества I и II, а также изучением спектра ЯМР. Углеводород III (т. пл. 134 °С) бесцветен, но образует оранжевый π-комплекс с тетранитрометаном.

18.23 Гетероциклы с ароматическими свойствами. — Энергия резонанса пиридина (43 *ккал/моль*) значительно выше, чем у бензола (36 *ккал/моль*). У этого гетероциклического соединения, помимо двух идентичных резонансных структур Кекуле 1 и 2, имеются еще три резонансные ионные структуры 3—5, в которых электроноакцепторный атом азота получает пару электронов от α- или γ-углеродных атомов, приобретающих при этом положительный заряд.



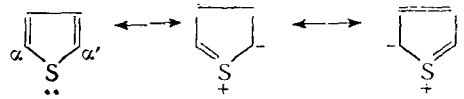
Поэтому в пиридине электрофильное замещение осуществляется только в β-положение. Фактически замещение такого рода может быть осуществлено лишь в жестких условиях. Так, бромирование возможно только в паровой фазе при температуре около 300 °С, а сульфирование и нитрование может быть проведено лишь с трудом. Попытки осуществления реакции Фриделя—Крафтса неизменно приводили к отрицательным результатам. Таким образом, ароматический характер пиридина соответствует больше нитробензолу, чем бензолу.

Пятичленные гетероциклы, тиофен, пиррол и фуран, как это следует из их энергий резонанса

тиофен 27,7 *ккал/моль* **пиррол** 24,5 *ккал/моль* **фуран** 22,2 *ккал/моль*

являются более слабо выраженными ароматическими соединениями, чем бензол, но тем не менее они стабилизованы резонансом. Стабилизация, аналогичная стабилизации бензола и пиридина, обусловленной

участием в резонансе двух эквивалентных структур Кекуле, здесь не может быть достигнута, однако гетероатом является причиной резонансного эффекта, хотя и заметно сниженного. В случае тиофена смещение неподеленной пары электронов от атома серы к соседнему углеродному атому с образованием заряда приводит к структуре II, а смещение к другому α-углеродному атому дает структуру III:



I II III

Структуры II и III с центрами большой электронной плотности в α-положениях обусловливают то, что реакции электрофильного замещения в тиофене протекают в α-положениях. Замещение такого типа проходит легче, чем в случае бензола, что показано возможностью проведения реакции Фриделя—Крафтса между тиофеном и хлористым ацетилом в присутствии слабого катализатора, хлористого цинка; применение хлористого алюминия может вызвать осмоление. Бензол, выделенный из каменного угля, можно очистить от тиофена встряхиванием на холоду с концентрированной серной кислотой, так как преимущественно сульфируется тиофен, который удаляют вместе с кислотой.

Поскольку гетероатомы пиррола и фурана также обладают неподеленными электронами, то их стабилизация резонансом достигается тем же путем, как и в случае тиофена.

ВОПРОСЫ И УПРАЖНЕНИЯ

1. Укажите методы синтеза по Фриделю — Крафтсу: а) *трет*-бутилбензола; б) *п*-ди-*трет*-бутилбензола.
2. Как можно синтезировать *п*-$(CH_3)_3C—C_6H_4COOH$, исходя из толуола?
3. Укажите путь синтеза *п*-$(CH_3)_2CH—C_6H_4COOH$, исходя из бензола.
4. Какие соединения могут быть получены в результате следующих реакций:

   а) $C_6H_6 + (CH_3)_2C{=}CH_2 + HF$;

   б) $C_6H_5{-}CH_2{-}CH_3 + (CH_3)_2CHCl + BF_3$;

   в) $C_6H_5{-}CH_2{-}CH_3 + 2CH_3{-}CH_2Cl + AlCl_3$ (2 *экв*, без охлаждения);

   г) $C_6H_5{-}CH_3 + CH_3COCl + AlCl_3$ (1 *экв*).

5. Укажите пути синтезов *н*-бутилбензола, применяя любой алифатический реагент, исходя из: а) бензола, б) бромбензола и в) бензальдегида.
6. Напишите схему синтезов α-фенилнафталина, исходя из бензола и янтарного ангидрида.
7. Какие изомеры ди- и триметилнафталина можно синтезировать, избрав первой стадией конденсацию метилянтарного ангидрида с толуолом по Фриделю — Крафтсу?
8. Изобразите схему следующего синтеза: боковую цепь ацетофенона бромируют (моно), продукт реакции конденсируют с натриевым производным диэтилмалонового эфира, полученный сложный эфир омыляют и нагревают с разбавленной кислотой, затем восстанавливают по Клемменсену и циклизуют с помощью жидкого фтористого водорода. Какое получается соединение?
9. Как надо изменить путь синтеза, описанный в вопросе 8, чтобы получить:
   а) 2,7-диметилнафталин;
   б) 2,3,7-триметилнафталин.
10. Укажите два способа получения α-метилнафталина из α-бромнафталина.
11. Придумайте схему синтеза $C_6H_5{-}(CH_2)_5{-}COOH$, исходя из бромбензола и циклогексанона.

Глава 19*

НИТРОСОЕДИНЕНИЯ

19.1 **Свойства.** — Эффективным методом получения моно-, ди- и тринитропроизводных многих ароматических углеводородов, а также их окси-, галоид- и других замещенных является нитрование азотной кислотой или ее смесью с уксусной кислотой, уксусным ангидридом или серной кислотой. Полинитросоединения, получаемые путем прямого нитрования, имеют мета-ориентацию; *о*- и *п*-динитросоединения, хотя и могут быть получены косвенными методами, но встречаются редко. Нитросоединения применяются в качестве растворителей, взрывчатых веществ, красителей, душистых веществ, реактивов для анализов, а также имеют большое значение как промежуточные соединения при получении аминов, в которые они превращаются при восстановлении.

Как видно из физических свойств нитросоединений, приведенных в табл. 17, полинитросоединения имеют сравнительно высокие температуры плавления, особенно симметричные нитросоединения (*п*-; 1,3,5-). Введение нитрогруппы вызывает повышение температуры кипения непропорционально возрастанию молекулярного веса. Так, в случае нитропроизводных бензола и толуола наблюдается повышение температуры на 120—130 °С. Молекулярный вес нитробензола (123, 11) почти такой же, как у мезитилена (120,19), а температура кипения выше на 46 °С.

Таблица 17

Нитросоединения

Название	Формула	Т. пл. °С	Т. кип. °С
Нитробензол	$C_6H_5NO_2$	5,7	210
о-Динитробензол	$C_6H_4(NO_2)_2$ (1,2)	118	319 (774 *мм рт. ст.*)
м-Динитробензол	$C_6H_4(NO_2)_2$ (1,3)	89,8	303 (770 *мм рт. ст.*)
п-Динитробензол	$C_6H_4(NO_2)_2$ (1,4)	174	299 (777 *мм рт. ст.*)
1,3,5-Тринитробензол	$C_6H_3(NO_2)_3$ (1,3,5)	122	—

* Перевод Э. М. Бамдас.

Продолжение табл. 17

Название	Формула	Т. пл. °С	Т. кип. °С
о-Нитротолуол	$CH_3C_6H_4NO_2$ (1,2)	—9,5α —4β	222 —
м-Нитротолуол	$CH_3C_6H_4NO_2$ (1,3)	16	231
п-Нитротолуол	$CH_3C_6H_4NO_2$ (1,4)	52	238
м-Динитротолуол	$CH_3C_6H_3(NO_2)_2$ (1,2,4)	70	—
симм-Тринитротолуол	$CH_3C_6H_2(NO_2)_3$ (1,2,4,6)	80,6	—
симм-Тринитро-*м*-ксилол	$(CH_3)_2C_6H(NO_2)_3$ (1,3,2,4,6)	182	—
Пикриновая кислота	$HOC_6H_2(NO_2)_3$ (1,2,4,6)	122,5	—
симм-Тринитрорезорцин	$(HO)_2C_6H(NO_2)_3$ (1,3,2,4,6)	176	—
Тетрил	$CH_3(NO_2)NC_6H_2(NO_2)_3$ (1,2,4,6)	129	—
о-Нитрохлорбензол	$ClC_6H_4NO_2$ (1,2)	32,5	245
м-Нитрохлорбензол	$ClC_6H_4NO_2$ (1,3)	47,9	236
п-Нитрохлорбензол	$ClC_6H_4NO_2$ (1,4)	83	239
м-Динитрохлорбензол	$ClC_6H_3(NO_2)_2$ (1,2,4)	53	—
Пикрилхлорид	$ClC_6H_2(NO_2)_3$ (1,2,4,6)	83	—
о-Нитродифенил	$C_6H_5C_6H_4NO_2$ (1,2)	37	320
п-Нитродифенил	$C_6H_5C_6H_4NO_2$ (1,4)	114	340

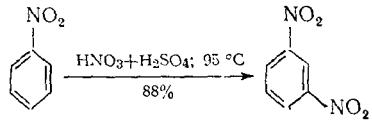
Электростатическое взаимодействие семиполярных связей соседних молекул, очевидно, способствует ассоциации в жидком состоянии. Нитросоединения тяжелее воды и практически нерастворимы в ней, если не содержат групп, способствующих растворению. Благодаря образованию оксониевых солей они растворяются в холодной концентрированной серной кислоте обычно без изменения. Технический нитробензол, тринитробензол и тринитротолуол всегда окрашены в желтый цвет, но химически чистые вещества бесцветны.

19.2 Нитробензол. — Нитробензол получают в технике с выходом до 98% путем нитрования бензола нитрующей смесью при 50—55 °С. Это почти бесцветная жидкость, не смешивающаяся с водой и летучая с водяным паром ($d^{25} = 1{,}197$). Нитробензол обладает характерным сладковатым запахом, напоминающим запах горького миндаля. Он является хорошим растворителем для многих органических соединений, и его применяют для кристаллизации веществ, нерастворимых в обычных растворителях, хотя он и обладает теми недостатками, что с трудом удаляется из кристаллов из-за своей малой летучести (т. кип. 210 °С) и проявляет слабое окисляющее действие при температурах, близких к кипению. Нитробензол растворяет также хлористый алюминий, образуя с ним комплекс, и применяется в качестве растворителя в реакции Фриделя—Крафтса.

Нитробензол токсичен. Попадая в организм при вдыхании паров и в результате абсорбции кожей, он вызывает хроническое отравление и придает крови шоколадно-коричневый цвет вследствие окисления гемоглобина до метгемоглобина или образования комплекса гемоглобин—нитробензол. Нитробензол частично выводится из организма в виде *п*-аминофенола. Его метилсодержащие гомологи менее ядовиты, по-видимому, вследствие того, что они легче выводятся из организма. Так,

п-нитротолуол окисляется в организме до *п*-нитробензойной кислоты, которая, вероятно, выводится в соединении с глицином.

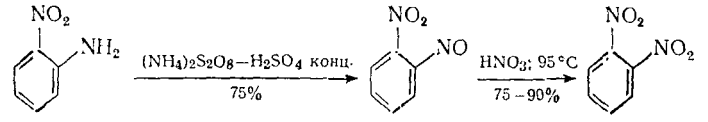
Нитрование нитробензола в довольно жестких условиях приводит к *м*-динитробензолу (смесь дымящей азотной кислоты и концентрированной серной кислоты)



а при взаимодействии с олеумом образуется *м*-нитробензолсульфокислота и только следы орто- и пара-изомеров. Главным продуктом реакции каталитического хлорирования является *м*-нитрохлорбензол.

19.3 Нитротолуолы. — Нитрование толуола азотной кислотой или нитрующей смесью приводит к почти теоретическому выходу смеси *о*- и *п*-нитротолуолов, которые в технике разделяют фракционной перегонкой в вакууме, так как эти изомеры довольно сильно отличаются друг от друга по температурам кипения (на 16 °С при 760 *мм рт. ст.*). Более летучая фракция, содержащая орто-изомер, может быть дополнительно очищена от примеси *п*-нитротолуола (приблизительно 4—5%) продолжительным нагреванием со спиртовым раствором едкого кали, так как несколько более реакционноспособный пара-изомер дегидрируется при этом до *п,п'*-динитростильбена $NO_2C_6H_4CH{=}CHC_6H_4NO_2$. *п*-Нитротолуол легче восстанавливается арсенитами, чем *о*-изомер, что также может быть использовано для разделения этих изомеров. *м*-Нитротолуол получается при прямом нитровании лишь как побочный продукт (4%).

19.4 *о*-, *п*-Динитробензолы. — *о*- и *п*-Динитробензолы могут быть получены в две стадии из соответствующего нитроанилина, который окисляют кислотой Каро H_2SO_5 до нитрозосоединения; затем нитрозопроизводное окисляют разбавленной азотной кислотой ($d=1{,}26$) или азотной кислотой, содержащей перекись водорода:

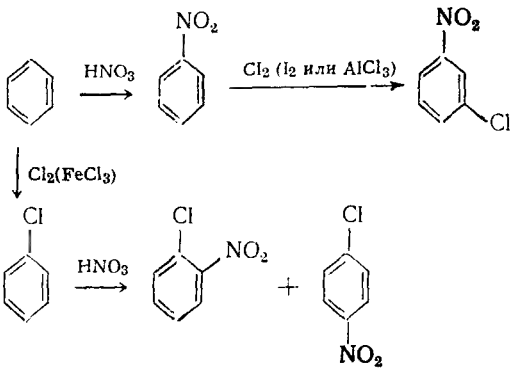


о-нитроанилин — *о*-нитрозонитробензол (желтый, т. пл. 127 °С) — *о*-динитробензол

Более совершенный одностадийный процесс состоит в окислении ароматических аминов трифторнадуксусной кислотой (см. том I; 5.17) в кипящем дихлорметане (Эммонс, 1954). Окисление *о*- и *п*-нитроанилинов этим методом приводит к получению *о*- и *п*-динитробензолов с выходом 92 и 86%. Из других соединений, которые иными способами получаются с трудом или вообще недоступны, а этим путем могут быть легко синтезированы из соответствующих аминов, можно указать 2,4,6-трибром- и 2,4,6-трихлорнитробензол (выходы 100 и 98%), а также 1,2,4-тринитробензол (87%).

19.5 Нитрохлорбензолы. — Все три мононитрохлорбензола могут быть получены из бензола путем применения в различной последовательности реакций нитрования и галоидирования, так как порядок этих операций определяет положение заместителей. *м*-Нитро-

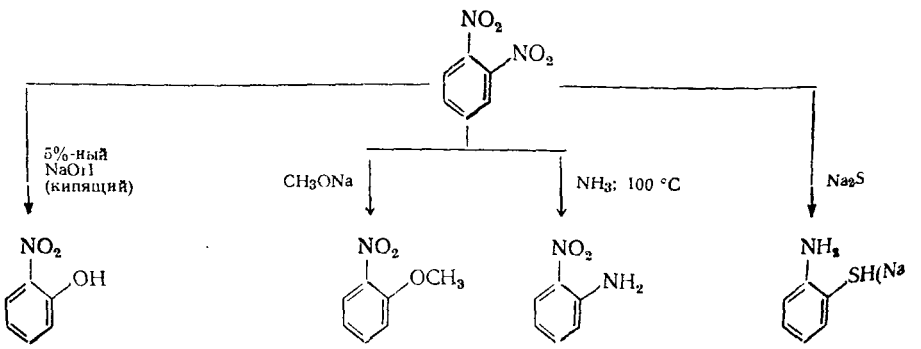
хлорбензол получают нитрованием бензола с последующим хлорированием, если же эти реакции проводить в обратном порядке и вводить нитрогруппу на второй стадии, то образуется смесь, содержащая около двух частей пара-изомера на одну часть орто-изомера.



В промышленности довольно хорошее разделение смеси изомеров, получающейся при нитровании хлорбензола, достигается вымораживанием основной части более высокоплавкого *п*-изомера и повторной фракционной перегонкой остающегося раствора с последующим вымораживанием. Чистые нитрохлорбензолы, не содержащие следов другого изомера, лучше всего получать по реакции Зандмейера из соответствующих нитроанилинов (см. 21.24).

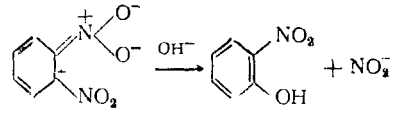
По литературным данным, 2,4-динитрохлорбензол образуется с 97%-ным выходом при нитровании хлорбензола в олеуме. Так как атом галоида оказывает дезактивирующее влияние, то введение более двух нитрогрупп протекает с большим трудом и 2,4,6-тринитрохлорбензол лучше получать из соответствующего фенола (см. 19.11).

19.6 Нуклеофильное замещение нитрогруппы. — о-Динитробензол и *п*-динитробензол чувствительны к воздействию оснований, чего не наблюдается у *м*-динитробензола. Так, при нагревании *о*-динитробензола с разбавленным раствором едкого натра или метилатом натрия одна из нитрогрупп замещается гидроксильной или метоксильной группой. Взаимодействие со спиртовым раствором аммиака, первичными или вторичными аминами приводит к нитро-о-аминопроизводным, а при действии 1 *моль* сульфида натрия образуется натриевая соль *о*-нитротиофенола:



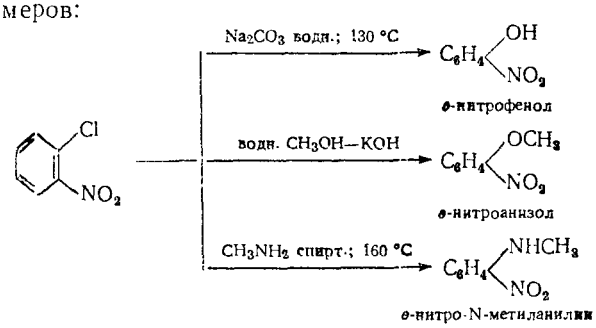
п-Динитробензол также вступает в аналогичные реакции нуклеофильного замещения, а *м*-динитробензол не изменяется под действием спиртового раствора аммиака даже при 250 °С.

Чувствительность орто- и пара-изомеров к нуклеофильной атаке легко объяснима. В одной из резонансных структур *о*-динитробензола углеродный атом, при котором находится одна из нитрогрупп, заряжен положительно и потому легко подвергается атаке ионом гидроксила с отщеплением нитрит-иона:

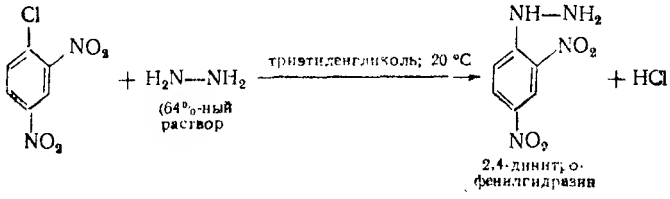


В *п*-динитробензоле положительный заряд на одном из углеродных атомов, связанных с нитрогруппой, также делает эту группу лабильной к нуклеофильному замещению. Подобный резонансный эффект не имеет места в случае мета-изомера. Действие аммиака как нуклеофильного реагента обусловлено наличием неподеленной пары электронов у азота.

По той же причине атом галоида в *о*- и *п*-нитрохлорбензоле неустойчив и склонен к нуклеофильному замещению, как это видно из следующих примеров:



Хлорбензол и *м*-нитрохлорбензол не вступают ни в одну из приведенных выше реакций; так, например, амины не действуют на них даже при 180—190 °С. Суммарный резонансный эффект орто- и пара-нитрогрупп настолько сильно активирует атом хлора в 2,4-динитрохлорбензоле, что в данном случае нуклеофильное замещение проходит с исключительно большой легкостью. Например, реакция с гидразином в триэтиленгликоле протекает так быстро и настолько экзотермично, что реакционную массу необходимо охлаждать льдом, чтобы поддерживать температуру 20 °С:



Триэтиленгликоль оказывает в данном случае специфическое влияние, так как в этиловом спирте эту реакцию проводят при кипячении в течение одного часа.

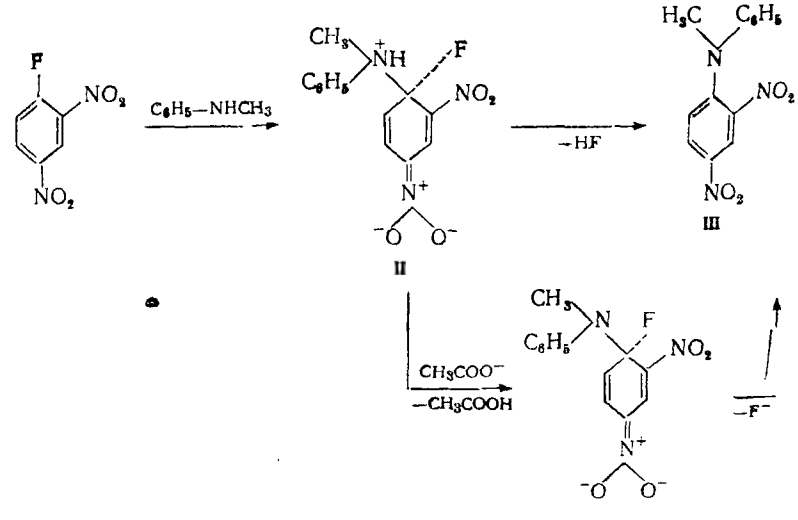
трет-Бутиловый спирт является особенно подходящим растворителем для взаимодействия *о*-нитрохлорбензола с калиевыми производны-

ми этилового эфира циануксусной и малоновой кислот (Гроб, 1961). Температура кипения этого спирта достаточно высока, растворимость в нем обоих компонентов реакции хорошая и нитрогруппы не восстанавливаются в присутствии оснований, как в случае первичных и вторичных спиртов.

Баннетт[1] (1958) показал, что взаимодействие 2,4-динитрохлорбензола с различными нуклеофильными реагентами в 60%-ном диоксане при 25 °С является реакцией второго порядка. Он определил константы скорости реакций при взаимодействии со следующими нуклеофильными реагентами (в $л \cdot моль^{-1} \cdot сек^{-1} \cdot 10^{-3}$):

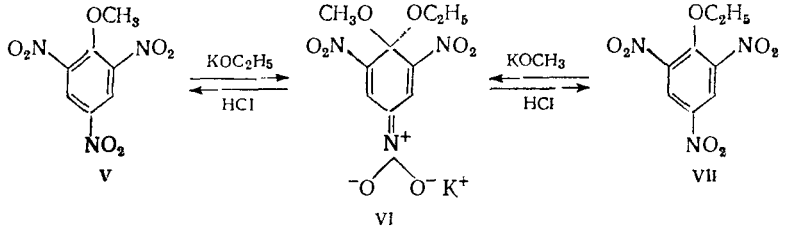
$C_6H_5NH_2$	0,08
OH^-	1,10
$NH_2—NH_2$	3,87
$C_6H_5O^-$	12,7
Пиперидин	74,6

Однако имеются данные, противоречащие предположению об одностадийном механизме типа S_N2. При конденсации в метиловом спирте 1-замещенных 2,4-динитробензолов с пиперидином атом фтора, нитрогруппа и *п*-толуолсульфонилоксигруппа, находящиеся в положении 1, замещаются очень быстро, тогда как атомы хлора, брома и еще 4 других заместителя обмениваются значительно медленнее и все с почти одинаковой скоростью. Таким образом, очевидно, что три галоида не могут быть расположены в последовательности Br>Cl>F, которая требуется для реакции типа S_N2, а близость скоростей реакции для шести различных заместителей, содержащих 5 разных элементов, свидетельствует об отсутствии влияния природы заместителя и показывает, что определяющая скорость реакции промежуточная стадия замещения не связана с расщеплением связи С—Х. С другой стороны, имеются данные, согласующиеся с представлением о двухстадийном механизме, включающем образование комплекса II, который аналогичен промежуточным соединениям, постулированным для электрофильного замещения:



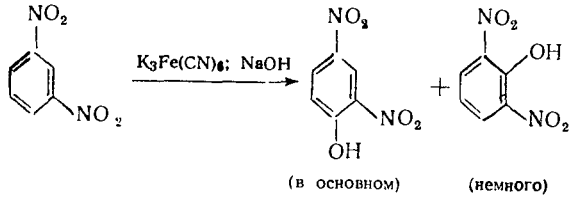
[1] Джозеф Баннетт; родился в 1921 г. в Портленде (Орегон, США), доктор философии Рочестерского университета (ученик Тарбелла).

Баннетт пришел к заключению, что такое основание, как ацетат-ион, должно отщеплять водород от аммониевого азота промежуточного соединения II с образованием IV. Далее он полагал, что отщепление иона фтора от последнего соединения и превращение его в соединение III должно протекать легко, в то время как отщепление иона N-метиланилида с регенерацией I должно быть трудно осуществимо. Опыт показал, что эта реакция очень чувствительна к каталитическому действию оснований: прибавление ацетата калия ускоряет замещение фтора на 1400%. Кроме того, в настоящее время установлено, что промежуточные соли, полученные Мейзенгеймером в 1902 г., отвечают предполагаемым соединениям типа II. Так, при взаимодействии 2,4,6-тринитроанизола V с этилатом калия или 2,4,6-тринитрофенетола VII с метилатом калия образуется та же самая соль VI желтого цвета, которая после подкисления превращается в смесь нитроэфиров V и VII:



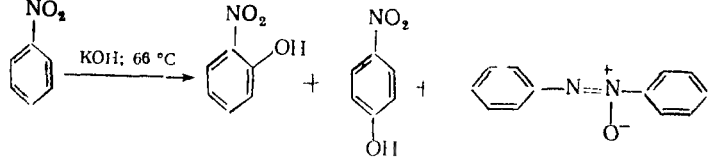
Тот факт, что алкоксигруппа относительно мало склонна к отщеплению, возможно, способствует устойчивости комплексной соли VI. Инфракрасные спектры семи комплексов Мейзенгеймера подтверждают приписываемое им строение (Дайелл, 1960).

19.7 Нуклеофильное замещение водорода в ядре. — Атака ароматического кольца нитросоединений нуклеофильным реагентом с замещением атома водорода наблюдается редко. Например, водород в *м*-динитробензоле может быть частично замещен на гидроксил при окислении щелочным раствором железосинеродистого калия:



Благодаря резонансу в орто- и пара-положениях возникают положительные заряды, способствующие притяжению OH^- с образованием *о*- и *п*-соединений. Таким образом, нитрогруппа, направляющая электрофильные заместители в мета-положение, в случае нуклеофильного замещения является о- и *п*-ориентантом.

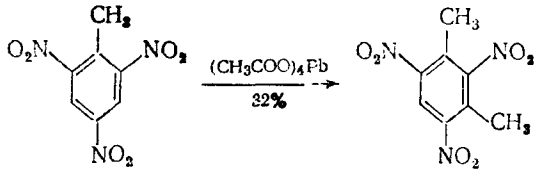
При нагревании с порошкообразным едким кали нитробензол частично окисляется в смесь *о*- и *п*-нитрофенолов с преобладанием орто-изомера, одновременно частично восстанавливаясь до азоксибензола:



Процесс протекает в отсутствие кислорода и является реакцией диспропорционирования.

1,3,5-Тринитробензол легко подвергается нуклеофильному замещению. Так, он окисляется железосинеродистым калием до пикриновой кислоты и реагирует с гидроксиламином с образованием пикрамида

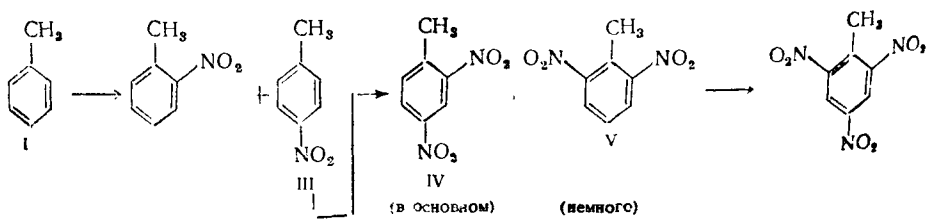
19.8 **Гомолитическое метилирование.** — Так как нитрогруппы активируют ароматическое кольцо к атаке метильными радикалами (см. 17.10), то метилирование полинитробензолов может быть проведено радикалами, возникающими при разложении тетраацетата свинца (Л. Физер, 1942). Например, 2,4,6-тринитротолуол превращается таким путем в тринитро-*м*-ксилол, который, благодаря меньшей растворимости и более высокой температуре плавления, легко отделяется от исходного соединения:



т. пл. 80.6 °C т. пл. 182 °C

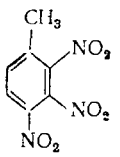
Из нитробензола аналогично получают *о*- и *п*-нитротолуолы, но с низким выходом; из толуола образуется бензилацетат (18%).

19.9 **2,4,6-Тринитротолуол (ТНТ).** — Это важное взрывчатое вещество получают нитрованием толуола нитрующей смесью. Реакцию проводят обычно в три стадии, применяя кислоту, использованную при тринитровании для динитрования, а кислоту от динитрования — для мононитрования. Главный конечный продукт — 2,4,6-тринитротолуол VI образуется через промежуточные стадии II—V. Введение в кольцо одной нитрогруппы приводит к смеси орто- и пара-изомеров в соотношениях, несколько колеблющихся в зависимости от температурных условий. Такая смесь содержит также небольшое количество *м*-нитротолуола (4%). На следующей стадии *п*-нитросоединение III превращается исключительно в 2,4-динитротолуол IV, т. е. вторая нитрогруппа вступает в орто-положение к метильной группе и в мета-положение к нитрогруппе I. В *о*-нитроизомере II соответствующими положениями в кольце являются положения 4 и 6, но замещение происходит преимущественно под влиянием более сильного пара-ориентирующего воздействия метильной группы и приводит к тому же 2,4-изомеру IV, а 2,6-динитротолуол V (т. пл. 65 °C) образуется только в небольшом количестве. Оба динитросоединения превращаются при дальнейшем нитровании в тринитропроизводное VI:

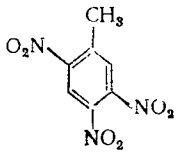


I III IV (в основном) V (немного) VI

Сырой 2,4,6-тринитротолуол VI (α-ТНТ) содержит небольшую примесь изомеров VII и VIII (β- и γ-ТНТ), образующихся в результате дальнейшего нитрования *м*-нитротолуола:

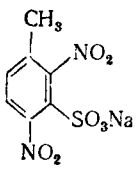


2,3,4-тринитротолуол
(т. пл. 112 °С)
VII

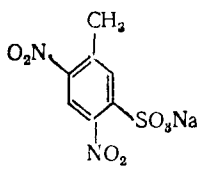


2,4,5-тринитротолуол
(т. пл. 104 °С)
VIII

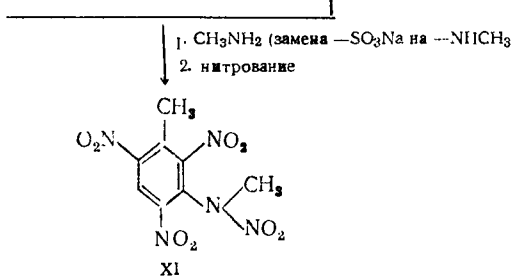
Эти побочные продукты снижают температуру плавления главного продукта (т. пл. 80,6 °С) и придают ему маслянистый характер. Примесь их нежелательна еще и потому, что они содержат лабильные орто- и пара-нитрогруппы, из-за присутствия которых продукт нитрования приобретает способность гидролизоваться с выделением свободной азотной кислоты. В методах удаления соединений VII и VIII, основанных на нуклеофильном замещении, использована повышенная реакционная способность этих соединений. Один из способов состоит в нагревании сырого α-ТНТ с 5%-ным водным раствором сульфита натрия, причем лабильная нитрогруппа в соединениях VII и VIII замещается группой $-SO_3Na$, давая растворимые в воде производные IX и X (красноватый сульфитный экстракт). Процесс, позволяющий использовать эти побочные продукты, состоит в превращении их во взрывчатое вещество нитрамин (3-метилтетрил) XI (т. пл. 102 °С):



IX



X

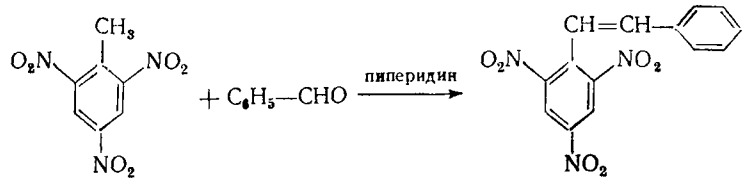


XI

Изомерные побочные тринитросоединения можно удалить и другим способом, а именно щелочным гидролизом с образованием динитро-*м*-крезолов, из которых после дальнейшего нитрования могут быть получены новые взрывчатые вещества. В технике общий выход очищенного α-ТНТ достигает 85%.

Кроме взрываемости и способности к образованию комплексов, что будет рассмотрено дальше, тринитротолуол отличается еще и тем, что его метильная группа аналогично метильной группе ацетальдегида или

нитрометана очень легко вступает в реакции конденсации с альдегидами. Так, взаимодействие тринитротолуола с бензальдегидом в присутствии основного катализатора — пиперидина — протекает по типу кротоновой конденсации с образованием 2,4,6-тринитростильбена (желтого цвета; т. пл. 158 °С):

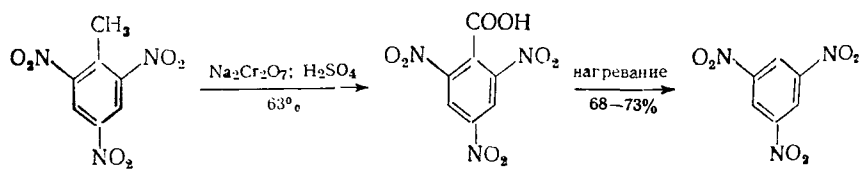


2,4,6-тринитростильбен

Аналогично под влиянием пиперидина или этилата натрия при 170 °С конденсируется 2,4-динитротолуол, образуя 2,4-динитростильбен (т. пл. 140 °С).

19.10 1,3,5-Тринитробензол (ТНБ). — Заметное влияние нитрогрупп на дезактивацию бензольного кольца иллюстрируется трудностью получения тринитробензола путем прямого нитрования. Так, по одному из способов, 60 *г* *м*-динитробензола нагревают при 100—110 °С в течение 5 суток с 1 *кг* олеума и 500 *г* дымящей азотной кислоты ($d=1{,}52$); выход 45%. Практически ценный метод получения тринитробензола из бензола пока не найден, несмотря на то что это нитросоединение обладает большей взрывчатой силой, чем тринитротолуол. Последний является сильно взрывчатым веществом, которое широко применяется, так как может быть легко получено прямым нитрованием толуола. Эта реакция возможна благодаря активирующему влиянию метильной группы, в достаточной степени противодействующему дезактивирующему влиянию нитрогрупп. Таким образом, метильная группа необходима лишь для получения ТНТ, но не связана с его взрывчатыми свойствами.

В лаборатории тринитробензол обычно синтезируют не прямым нитрованием бензола, а из тринитротолуола. Последний растворяют в концентрированной серной кислоте и окисляют твердым бихроматом калия. Образующаяся при этом 2,4,6-тринитробензойная кислота декарбоксилируется очень легко, для этого достаточно нагреть ее суспензию в воде до кипения:

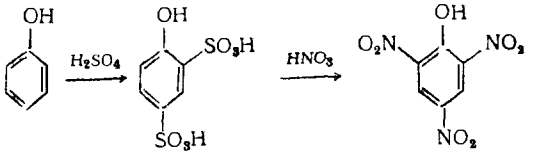


Три электроноакцепторные нитрогруппы стимулируют смещение электронов по направлению к кольцу, что облегчает отщепление CO_2 от карбоксильного аниона.

Растворимость тринитробензола при 16 °С составляет (в *г*/100 *г*): в воде — 0,04; в бензоле — 6,2; в спирте — 1,9.

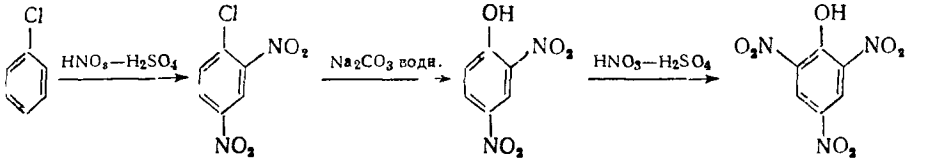
19.11 Пикриновая кислота. — Пикриновая кислота, 2,4,6-тринитрофенол, не может быть получена с удовлетворительным выходом взаимодействием азотной кислоты с фенолом, так как фенол настоль-

ко чувствителен к окислению, что бо́льшая часть его разрушается быстрее, чем нитруется. Хорошим способом получения пикриновой кислоты является первоначальное сульфирование фенола до 2,4-фенолдисульфокислоты с последующим добавлением азотной кислоты к реакционной массе.



Сульфогруппы стабилизуют молекулу и предохраняют от окисляющего действия азотной кислоты, а поскольку реакция сульфирования обратима, то сульфогруппы легко замещаются затем нитрогруппами. Процесс этот несложен, а выход достигает 70%.

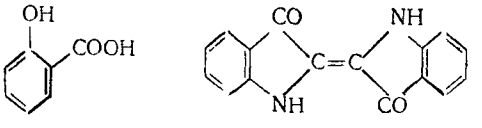
Однако экономически более выгоден метод, в котором в качестве исходного продукта применяют хлорбензол I. Последний может быть превращен с хорошим выходом в 2,4-динитрохлорбензол II, легко гидролизующийся при кипячении в водном растворе соды с образованием 2,4-динитрофенола III, который затем нитруют и получают пикриновую кислоту IV:



хлор инертен) II (хлор подвижен) III IV

Хлорбензол дешевле фенола, и в промышленности фенол даже получают из хлорбензола при высокой температуре и повышенном давлении (из-за малой подвижности хлора, см. 22.3). В процессе получения пикриновой кислоты замещение галоида гидроксилом осуществляется на той стадии, на которой оно протекает легко и в мягких условиях.

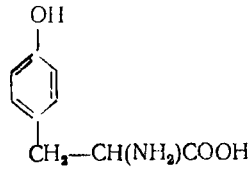
Пикриновая кислота получается действием азотной кислоты на многие органические соединения, содержащие бензольные кольца, причем часто она образуется в результате глубокого окислительного разложения, замещения боковых цепей нитрогруппами и гидролиза азотсодержащих заместителей с образованием гидроксильной группы. Например, пикриновая кислота образуется при взаимодействии азотной кислоты с салициловой кислотой или с индиго, из которого она впервые была получена в 1771 г.



салициловая кислота индиго

Пикриновая кислота — кристаллическое вещество желтого цвета — горькая на вкус и отличается сильнокислыми свойствами. Уже давно было замечено, что она образуется при обработке натурального шелка

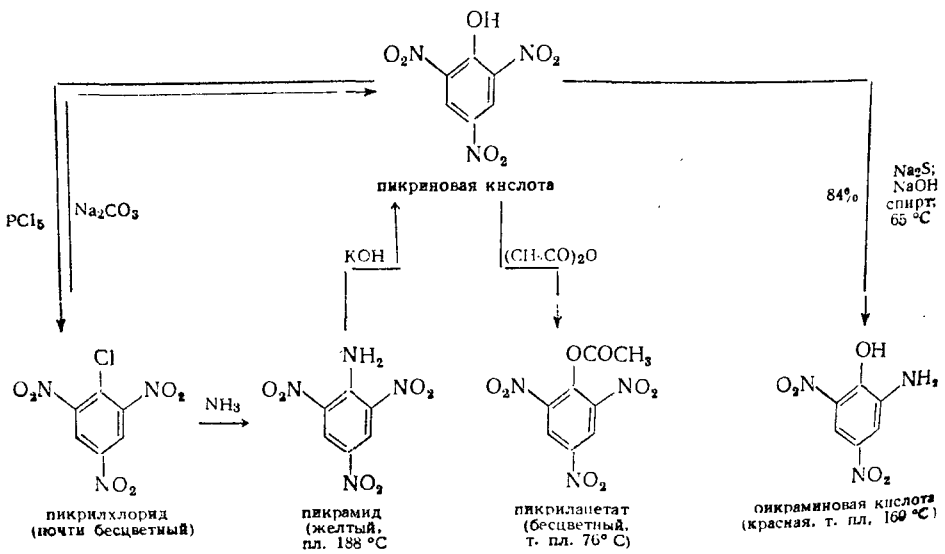
азотной кислотой (1799), которая, по-видимому, действует на тирозиновые остатки белка шелка.



тирозин

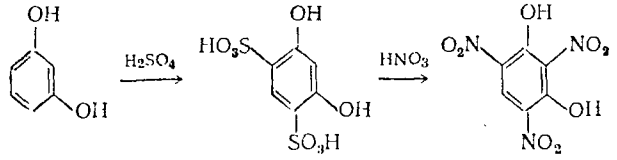
Химический состав пикриновой кислоты установил анализом Дюма (1836) и дал ей это название (греч. пикрос—горький), употребляемое и поныне, а Лоран (1841) доказал, что это соединение представляет собой тринитропроизводное фенола и получил его из последнего. Было замечено, что пикриновая кислота окрашивает белки в желтый цвет. В 1849 г. ее начали применять в качестве красителя для шелка. Это был первый случай применения искусственного красящего вещества. Об использовании пикриновой кислоты как взрывчатого вещества было опубликовано в 1871 г. в английском патенте (Шпренгель). Это нитросоединение с такими разнообразными свойствами оказалось еще и бактерицидным. Им пользовались для лечения ожогов. Пикриновую кислоту применяют в лаборатории для идентификации органических оснований (пикраты аминов) и многоядерных углеводородов.

Пикриновая кислота кристаллизуется из воды в виде ярко-желтых пластинок, но из растворов в лигроине или в крепкой соляной кислоте выпадает в виде почти бесцветных кристаллов, поверхность которых желтеет при соприкосновении с влагой воздуха. Растворимость в 100 *г* воды при 25 °С составляет 1,4 *г*, а при 100 °С — 7,2 *г*; в бензоле при 20 °С — 5,3 *г*, а при температуре кипения — 123 *г*. Пикриновая кислота имеет $pK_к$ равный 0,80, и по силе и способности корродировать металлы эта кислота приближается к минеральным кислотам. Поскольку сам фенол только слабая кислота ($pK_к = 10{,}01$), то повышенная склонность к ионизации, очевидно, вызвана наличием нитрогрупп. Характерные превращения пикриновой кислоты показаны на схеме:



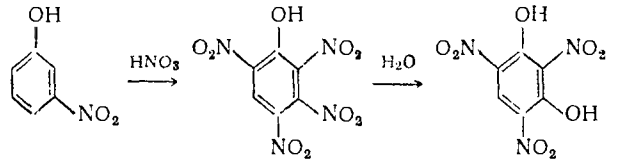
Легкое замещение фенольного гидроксила галоидом представляет собой реакцию, специфическую для полинитросоединений и неосуществимую с простыми фенолами. Усовершенствованным способом превращения пикриновой кислоты в пикрилхлорид является ее взаимодействие с *п*-толуолсульфохлоридом *п*-$CH_3C_6H_4SO_2Cl$ в присутствии диметиланилина в растворе нитробензола (выход 70%); метод применим также для получения пикрилхлорида из 2,4-динитрофенола (Ульман[1], 1908).

19.12 2,4,6-Тринитрорезорцин (стифниновая кислота). — Аналогично пикриновой кислоте тринитрорезорцин лучше всего получать сульфированием резорцина и последующим нитрованием (общий выход 90—95%):



резорцин — резорцин-4,6-дисульфокислота — тринитрорезорцин

Тринитрорезорцин получают также из *м*-нитрофенола, который нитрованием превращают в 2,3,4,6-тетранитрофенол, содержащий одну подвижную о- или *п*-нитрогруппу, гидролизующуюся при кипячении с водой (нуклеофильная атака):



Из-за вяжущего действия тринитрорезорцин назван стифниновой кислотой (греч. styphein — сжимать). Как и пикриновая кислота, он окрашен в желтый цвет, обладает сильными кислотными свойствами и образует комплексные соединения с углеводородами.

19.13 Тетрил. — 2,4,6,N-Тетранитро-N-метиланилин широко применяется в качестве взрывчатого вещества (сокращенное название — тетрил; называется также метил-2,4,6-тринитрофенилнитрамином). В этом соединении одна нитрогруппа присоединена к азоту в результате замещения водорода метиламинной группы:

$$-NHCH_3 + HONO_2 \longrightarrow -N(NO_2)CH_3 + H_2O$$

Эта реакция может идти и в обратном направлении при взаимодействии тетрила с концентрированной серной кислотой, так как нитрогруппа, связанная с азотом, удерживается слабее, чем нитрогруппы в ядре:

$$\text{Тетрил} \xrightarrow{H_2SO_4} \underset{\text{(т. пл. 112 °C)}}{\text{Метилпикрамид}}$$

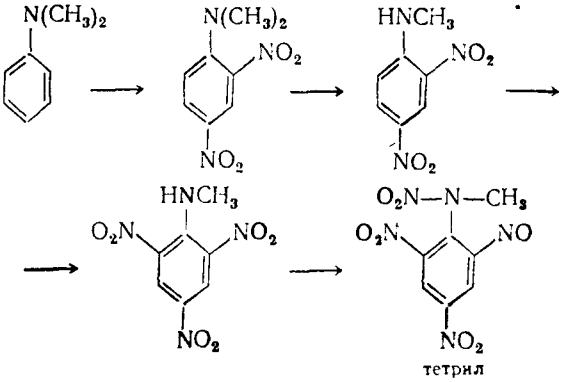
Тетрил может быть синтезирован из N-метиланилина, но из экономических соображений его получают из более дешевого N,N-диметил-

[1] Фриц Ульман (1875—1939); родился в Фюрте (Германия); доктор философии Лозаннского университета; работал в Берлинском и Женевском университетах. Лит.: Helv. Chim. Acta, 23, 93 (1940).

анилина, который теряет при окислении одну метильную группу:

$$-N(CH_3)_2 \longrightarrow -N(CH_3)COOH \longrightarrow -NHCH_3 + CO_2$$

Стадии, указанные на нижеследующей схеме, установлены путем выделения промежуточных продуктов. Начальная реакция заключается в орто- и пара-замещении амина в растворе серной кислоты, т. е. в условиях, при которых ионизация аминогруппы может привести к мета-ориентации. Мета-замещение происходит при наличии большого избытка серной кислоты, но при ограниченном количестве серной кислоты замещение может быть направлено в требуемые положения:



Другой способ получения тетрила, при котором исключается потеря азотной кислоты, расходуемой на окисление метильной группы, состоит в конденсации 2,4-динитрохлорбензола с метиламином и нитровании продукта реакции.

19.14 Взрывчатые вещества. — В ряду взрывчатых соединений, обладающих одинаковой мощностью, главным фактором, определяющим специфичность применения данного вещества, является чувствительность его к детонации. Последнюю определяют по высоте падения груза определенного веса, при которой в момент удара происходит взрыв небольшой пробы испытуемого вещества. Хотя чувствительность к удару отчасти зависит от физического состояния пробы взрывчатого вещества, а также от размера, формы и степени закатки металлического колпачка, в котором находится проба, обычно применяемые взрывчатые вещества, за исключением метательных (порохов), могут быть расположены в порядке возрастающей чувствительности к удару в следующий ряд:

Тринитробензол Пикрат аммония Тринитротолуол	Бризантные ВВ
Прессованная пикриновая кислота Тетрил	Промежуточные детонаторы
Азид свинца Гремучая ртуть	Инициирующие ВВ (см. том I; 8.27)

Груз весом 5 *кгс* может вызвать взрыв тринитробензола при падении с высоты 150 *см*, а тринитротолуола с высоты 110 *см*. Гремучая ртуть $\bar{C}\equiv\overset{+}{N}-O-Hg-O-\overset{+}{N}\equiv\bar{C}$ способна к детонации от удара, получаемого при падении груза весом 2 *кгс* с высоты лишь 5 *см*

Нитросоединения, относительно устойчивые к удару, классифицируются как бризантные. Они легко не взрываются при нагревании или от удара и практически детонируют лишь под действием инициирующего ВВ. Гремучая ртуть весьма чувствительна к удару и нагреву; в качестве инициирующего ВВ она используется для снаряжения небольших капсюлей и электрических запалов, предназначенных для инициирования взрыва менее чувствительных взрывчатых веществ. В качестве детонатора для военных целей предпочтительно используется азид свинца $\bar{N}=\overset{+}{N}=N—Pb—N=\overset{+}{N}=\bar{N}$, потому что он несколько менее чувствителен, чем гремучая ртуть, и менее подвержен случайной или преждевременной детонации. Кроме того, его требуется гораздо меньше для детонации данного заряда (0,1—0,2 от массы гремучей ртути).

Тетрил занимает промежуточное место в приведенном ряду; он не настолько чувствителен, чтобы служить инициатором, но слишком легко взрывает, чтобы его можно было применять в качестве основного заряда гранаты или бомбы. Вследствие этого тетрил весьма пригоден для применения в качестве промежуточного детонатора, как это показано ниже.

Тринитротолуол (ТНТ) наиболее широко применяется для снаряжения снарядов и фугасных авиабомб. Он достаточно устойчив к удару, получаемому при вылете снаряда из канала ствола орудия под давлением газов порохового заряда, но взрывает под действием ударного взрывателя или дистанционной трубки, снаряженных капсюлем-детонатором и промежуточным детонатором. Это единственное из взрывчатых нитросоединений ароматического или гетероциклического ряда (см. циклонит, или гексоген, том I; 12.37), которое плавится при температуре ниже 100 °С. Поэтому ТНТ расплавляют паром и заливают его в артиллерийские снаряды и бомбы. Плавленый ТНТ менее чувствителен, чем кристаллический или прессованный, и не взрывает от одного лишь гремучертутного или азидо-свинцового капсюля-детонатора. Кроме любого из них, требуется еще тетриловый заряд, который, детонируя под действием капсюля-детонатора, создает ударную волну достаточной силы, чтобы вызвать взрыв тринитротолуола. Более чувствительная кристаллическая форма ТНТ применяется для снаряжения детонирующих шнуров Кордо, которые готовят следующим образом. Свинцовые трубки диаметром 25,4 *мм* наполняют расплавленным ТНТ, затем их несколько раз вытягивают до 9 *мм* в диаметре, при этом взрывчатое вещество раздробляется и превращается в тонкий кристаллический порошок. Детонирующие шнуры достаточно чувствительны, чтобы взрываться под действием гремучертутного капсюля-детонатора; они ранее употреблялись для одновременного взрыва многих зарядов, но затем были в значительной степени вытеснены тэновыми детонирующими шнурами «примакорд» (ТЭН — тетраэритритпентанитрат, см. том I; 8,28).

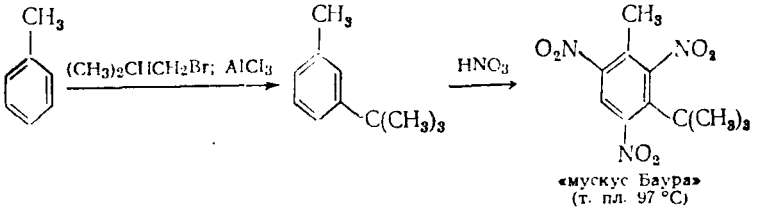
Пикриновая кислота широко применялась в течение некоторого времени для военных целей, но потом пришлось от нее отказаться, так как она, разъедая металлическую поверхность снарядов, образует очень чувствительные пикраты тяжелых металлов. Пикраты окисного железа, никеля и хрома более чувствительны к нагреву и удару. Для взрыва плавленой пикриновой кислоты требуется применение промежуточного детонатора типа тетрила. Интересно, что более чувствительная прессованная пикриновая кислота может выполнять эту функцию.

Пикрат аммония менее чувствителен к удару, чем пикриновая кислота, и не обладает склонностью к образованию с металлами опасных взрывчатых солей; по мощности и бризантности он по меньшей мере

равноценен тринитротолуолу, но менее чувствителен, чем последний, однако может с успехом применяться с тетриловым промежуточным детонатором. Пикрат аммония можно было бы предпочесть тринитротолуолу в качестве основного заряда снарядов, если бы он не был твердым высокоплавким веществом (т. пл. около 270 °С, разл.), вследствие чего его нельзя заливать в виде расплава. Он находит специальное применение для бронебойных снарядов, так как более стоек к сильному удару, чем тринитротолуол, и взрывает от детонатора только после проникания снаряда через преграду. Пикрат аммония кристаллизуется из воды в ярко-красной метастабильной или в желтой стабильной форме; обе формы равноценны по своим взрывчатым свойствам.

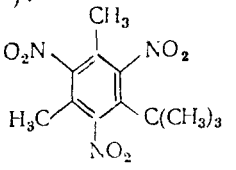
Тетрил используется в качестве промежуточного детонатора для тринитротолуола, тринитробензола, циклонита (гексогена), пикрата аммония и обычно применяется вместе с азидо-свинцовым капсюлем-детонатором для изготовления более мощных детонирующих устройств. Кроме того, он применяется для повышения чувствительности тринитротолуола; смесь 65% ТНТ и 35% тетрила плавится при температуре ниже температуры кипения воды и воспламеняется от обычного гремучертутного капсюля. В качестве промежуточного детонатора тетрил употребляют в форме столбиков, для чего прессуют в чистом виде или в смеси с 1—2% графита.

19.15 Искусственный нитромускус. — Полинитросоединения некоторых углеводородов бензольного ряда, содержащие третичную бутильную группу, обладают запахом, напоминающим запах натурального мускуса (Баур, 1891). Их применяют в парфюмерии для отдушки дешевого мыла. Одно из таких производных получают из толуола: алкилированием по Фриделю — Крафтсу при высокой температуре вводят в мета-положение *трет*-бутильную группу и затем нитруют продукт реакции:

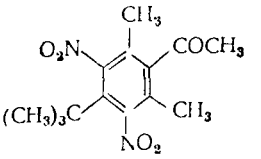


«мускус Баура» (т. пл. 97 °С)

Запах мускуса сохраняется и при введении дополнительной метильной группы. Образующееся соединение получило название «ксилольный мускус» (т. пл. 113°):



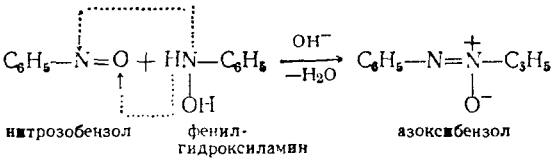
При введении ацетильной группы получается соединение, названное «кетонный мускус» (т. пл. 136 °С)



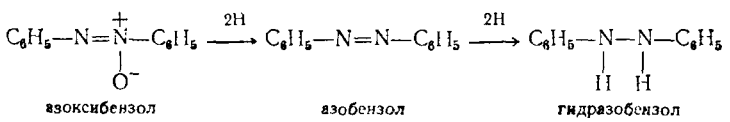
19.16 Восстановление нитросоединений. — Нитробензол. При восстановлении достаточно сильными реагентами (например, хлористым оловом) нитробензол может быть превращен с высоким выходом в анилин. Применяя более слабые восстановители и подбирая соответствующую кислотность или щелочность реакционной смеси, можно получить ряд соединений, представляющих различные промежуточные стадии процесса восстановления нитробензола. Некоторые из этих соединений являются непосредственными продуктами реакции восстановления, тогда как другие образуются в результате вторичных превращений. Особенно тщательно изучены реакции электрохимического восстановления (Габер, 1900), где возможен точный контроль процесса путем регулирования напряжения, плотности тока и концентрации водородных ионов. Результаты этих исследований показали, что первичные стадии восстановления протекают в такой последовательности:

$$\underset{\text{нитробензол}}{C_6H_5NO_2} \xrightarrow{2H} \underset{\text{нитрозобензол}}{C_6H_5NO} \xrightarrow{2H} \underset{\text{фенилгидроксиламин}}{C_6H_5NHOH} \xrightarrow{2H} \underset{\text{анилин}}{C_6H_5NH_2}$$

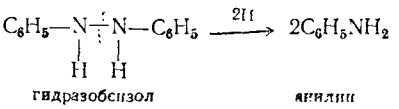
Нитрозобензол восстанавливается слишком легко в фенилгидроксиламин, чтобы его можно было выделить, однако его образование как первичного продукта восстановления доказано специальными опытами. И нитрозобензол, и фенилгидроксиламин реакционноспособны, и под каталитическим влиянием щелочи они конденсируются по типу альдольной конденсации с потерей одной молекулы воды, образуя азоксибензол:



Азоксибензол состоит из остатков двух продуктов восстановления нитробензола — нитрозобензола и фенилгидроксиламина, связанных через атомы азота, один из которых соединен семиполярной связью с кислородом. Кислород легко отщепляется в процессе электрохимического восстановления или при взаимодействии с порошкообразным железом и водой с образованием азобензола, который в свою очередь способен присоединять два атома водорода, превращаясь в гидразобензол:



Конечной стадией процесса является восстановительное расщепление N—N связи гидразобензола с образованием двух молекул анилина:



Оба промежуточных продукта электрохимического восстановления, и вещества, получающиеся из них путем вторичных превращений, переходят таким образом в анилин.

Все указанные соединения могут быть с успехом получены различными химическими методами, краткое описание которых следует ниже.

Фенилгидроксиламин (т. пл. 81 °С). — Образуется с небольшим выходом при добавлении цинковой пыли к смеси нитробензола, хлористого аммония и воды:

$$C_6H_5NO_2 \xrightarrow[62-68\%]{Zn;\ NH_4Cl\ водн.;\ 65\ ^\circ C} C_6H_5NHOH$$

Нитрозобензол. Этот нестойкий первый продукт восстановления нитробензола лучше всего получать окислением фенилгидроксиламина — соединения, образующегося на следующей стадии восстановительного процесса (Бамбергер[1], 1894):

$$C_6H_5NHOH \xrightarrow[77\%]{K_2Cr_2O_7;\ H_2SO_4;\ 0\ ^\circ C} C_6H_5NO$$

Нитрозобензол образует бесцветные кристаллы, которые плавятся при 67,5—68 °С, превращаясь в зеленую жидкость. При затвердевании окраска исчезает. Растворы нитрозобензола также окрашены в зеленый цвет. По-видимому, в твердом состоянии нитрозобензол существует в форме бесцветного димера, который диссоциирует в растворе или в расплаве, образуя зеленый мономер.

Азоксибензол. При восстановлении нитробензола слабым реагентом в щелочной среде создаются благоприятные условия для конденсации первых двух продуктов восстановления — нитрозобензола и фенилгидроксиламина; при этом образуется желтое вещество — азоксибензол (т. пл. 36 °С):

$$2C_6H_5NO_2 \xrightarrow[71-74\%]{глюкоза;\ NaOH;\ 100\ ^\circ C} C_6H_5-N=\overset{+}{N}(O^-)-C_6H_5$$

Азоксибензолы с заместителями в одном или в обоих кольцах могут быть получены конденсацией соответствующих нитробензолов с аминами в присутствии порошкообразного едкого натра

$$o\text{-}CH_3O-C_6H_4-\overset{+}{N}(O^-)=O + H_2NC_6H_4Br\text{-}n \xrightarrow{NaOH;\ 175\ ^\circ C} o\text{-}CH_3O-C_6H_4-\overset{+}{N}(O^-)=N-C_6H_4Br\text{-}n$$

а также окислением азобензолов перекисью водорода

$$n\text{-}BrC_6H_4-N=N-C_6H_5 \xrightarrow{H_2O_2} n\text{-}BrC_6H_4-\overset{+}{N}(O^-)=N-C_6H_5 + n\text{-}BrC_6H_4-N=\overset{+}{N}(O^-)-C_6H_5$$

Второй способ обычно приводит к смеси обоих возможных продуктов реакции, которые разделяют хроматографически.

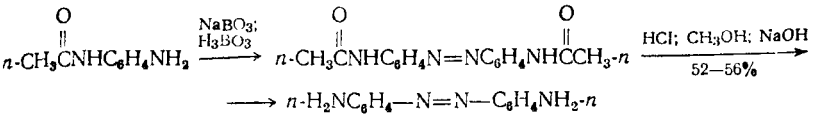
Азобензол. Это оранжево-красное вещество (т. пл. 68 °С) содержит два атома азота, соединенные между собой двойной связью, и может быть получено восстановлением рассчитанным количеством цинковой пыли нитробензола в кипящем растворе едкого натра в метиловом спирте:

$$C_6H_5NO_2 \xrightarrow[84-86\%]{Zn;\ NaOH;\ CH_3OH} C_6H_5-N=N-C_6H_5$$

[1] Е. Бамбергер (1857—1932); родился в Берлине (Германия); доктор философии Берлинского университета (ученик Либермана); работал в Цюрихской высшей технической школе. Лит.: Helv. Chim. Acta. **16**, 644 (1933).

Реакция восстановления нитробензолов в азобензолы с помощью алюмогидрида лития в эфире служит для количественного определения нитрогрупп.

Замещенные азобензолы обычно получают окислением перборатом натрия аминов, например из *п*-аминоацетанилида образуется 4,4′-диаминоазобензол — желтое вещество с т. пл. 241 °С (разл.):

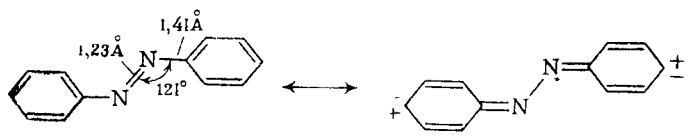


4,4′-Диазоаминоазобензол находит применение для изучения окрашенных производных, таких, как диизоцианаты.

Гидразобензол. Получают восстановлением нитробензола цинковой пылью и спиртовой щелочью, как описано выше, но с достаточным количеством цинка, чтобы довести реакцию до желаемой стадии, что определяется исчезновением красной окраски; выход 88%. В чистом виде гидразобензол представляет собой бесцветное кристаллическое вещество с т. пл. 126 °С. Он легко окисляется на воздухе, а под действием сильных восстановителей, например хлористого олова, расщепляется до анилина. Алюмогидрид лития восстанавливает азобензол до гидразобензола только в жестких условиях, но в присутствии 0,01 *моль* некоторых галогенидов металлов восстановление протекает в течение нескольких минут (Ола, 1959). К числу активных катализаторов этой реакции относятся $MoCl_5$, $TiCl_4$, $FeCl_3$, Cu_2Cl_2 и $SbCl_5$. Галоидные соединения алюминия не активны.

19.17 Изомерия азобензола. — По наблюдениям Хартли[1] (1937—1938), обычный азобензол (т. пл. 68 °С) на свету изомеризуется в вещество, которое устойчиво в темноте в кристаллической форме (т. пл. 71 °С), но в растворе вновь превращается в свою обычную форму.

Аналогия с геометрической изомерией олефинов позволила предположить, что обычный азобензол обладает *транс*-конфигурацией, а его фотоизомер — *цис*-конфигурацией. Это подтвердилось рентгеновскими исследованиями Робертсона[2] (1939—1941). Молекула *транс*-азобензола (*а* и *б*) почти копланарна и обладает приведенными ниже размерами. Связь С—N (1,41 Å) короче нормальной связи (1,47Å), что указывает на некоторое участие возбужденной структуры (*б*):



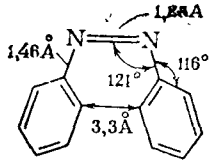
а *транс*-азобензол *б*

Молекула *цис*-азобензола не планарна, плоскости колец повернуты примерно на 50° к плоскости, в которой находятся оба атома азота. Отклонение от планарности подавляет стабилизацию, обусловленную

[1] Г. С. Хартли; родился в 1906 г. в г. Лик (Стаффордшайр, Англия); доктор философии Кембриджского университета (ученик Доннана).

[2] Дж. М. Робертсон; родился в 1900 г. в г. Аухтерардере (Пертшайр, Шотландия); доктор философии университета в Глазго.

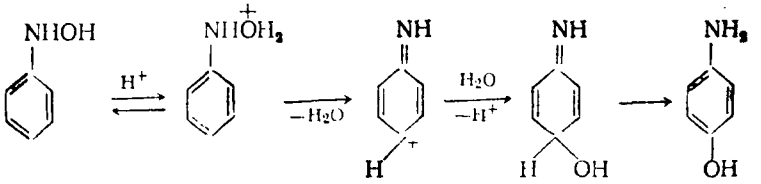
резонансом.



цис-азобензол

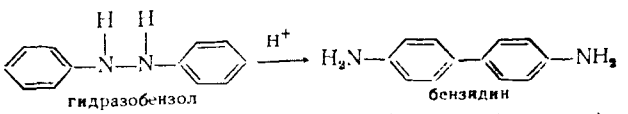
Реакция между трифторборатом бензолдиазония и дифенилцинком в растворе диметилформамида приводит к образованию *транс*-азобензола с выходом 92% (Кертин, 1961). При использовании дифенилцинка, полученного действием гранулированного цинка на дифенилртуть в ксилоле, было найдено, что если 0,03 *моль* дифенилцинка в смеси ксилола с диметилформамидом обработать 0,15 *моль* дифенилртути, а затем 0,01 *моль* трифторбората бензолдиазония, то образовавшийся азобензол будет содержать 80% *цис*-изомера. Дифенилртуть сама по себе не реагирует с солями бензолдиазония.

19.18 Перегруппировка фенилгидроксиламина. — Фенилгидроксиламин перегруппировывается под влиянием кислотных катализаторов в *п*-аминофенол. Такое перемещение гидроксила боковой цепи в ядро вряд ли представляет собой внутримолекулярную перегруппировку, так как природа образующихся продуктов зависит от применяемого растворителя. В водной серной кислоте фенилгидроксиламин превращается в *п*-аминофенол, а перегруппировка под влиянием серной кислоты в метиловом или этиловом спиртах приводит к образованию соответствующих эфиров — *п*-анизидина или *п*-фенетидина. Если катализатором служит соляная кислота, то преобладающим продуктом реакции является *п*-хлоранилин (Бамбергер, 1921—1925). По-видимому, перегруппировка является результатом нуклеофильной атаки. Инголд нашел, что скорость реакции пропорциональна кислотности и пришел к заключению, что в перегруппировке должна участвовать ионная сопряженная кислота, образованная фенилгидроксиламином:



Гаттерман[1] (1893) описал следующий удобный способ получения *п*-аминофенолов. Нитросоединение восстанавливают электрохимически в 80—90%-ной серной кислоте, причем арилгидроксиламин перегруппировывается по мере образования в аминофенол, который затем выделяют в виде сульфата.

19.19 Бензидиновая и семидиновая перегруппировки. — Превращение гидразобензола в бензидин, происходящее под влиянием минеральных кислот, называется бензидиновой перегруппировкой:

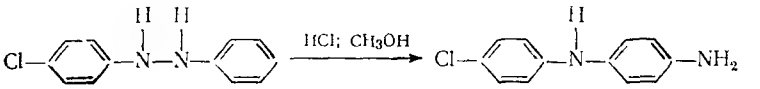


гидразобензол бензидин

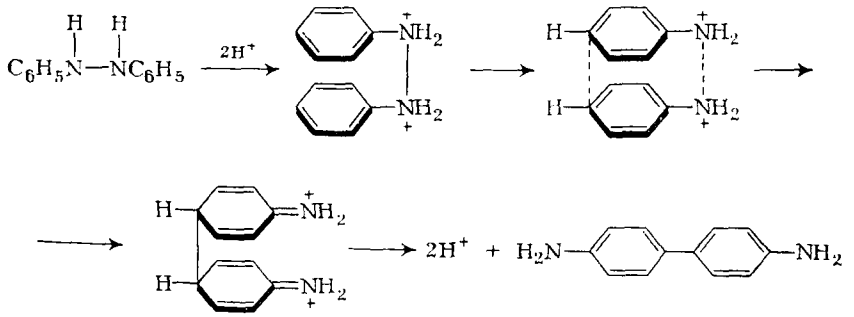
[1] Людвиг Гаттерман (1860—1920); родился в Госларе (Германия); доктор философии Геттингенского университета (ученик Гюбнера); работал в Фрейбургском университете. Лит.: Ber, 54A, 115 (1921).

При работе с небольшими количествами веществ реакция может быть проведена встряхиванием гидразобензола (5 *г*) в течение 20 *мин* с 3%-ной соляной кислотой (125 *мл*), а затем нагреванием реакционной смеси до 45—50 °С. Бензидин (т. пл. 127 °С) представляет собой ценный полупродукт в производстве красителей. В промышленности его готовят с высокими выходами, например, восстановлением нитробензола (в растворе *о*-дихлорбензола) цинковой пылью в присутствии 5% щелочи с последующей перегруппировкой полученного гидразобензола действием концентрированной серной кислоты. При перегруппировке гидразобензола, приготовленного из о-нитротолуола, образуется 3,3′-диметил-4,4′-диаминодифенил, известный под названием о-толидина.

Если пара-положение в одном из ядер гидразобензола занято каким-нибудь заместителем, происходит не бензидиновая, а менее гладко протекающая семидиновая перегруппировка. Так, *п*-хлоргидразобензол перегруппировывается под действием хлористого водорода в метиловом спирте в 4′-хлор-4-аминодифениламин и другие соединения:



Если два различных гидразобензола подвергают совместной перегруппировке в одном и том же растворе, образуются только два соответствующих бензидина, а продукты перекрестного взаимодействия отсутствуют. Эти наблюдения показывают, что перегруппировка является внутримолекулярной. Хеммонд[1] (1950) установил, что скорость процесса перегруппировки пропорциональна концентрации гидразобензола и квадрату концентрации водородных ионов, и пришел к выводу, что первые две стадии заключаются в присоединении протонов к азоту:

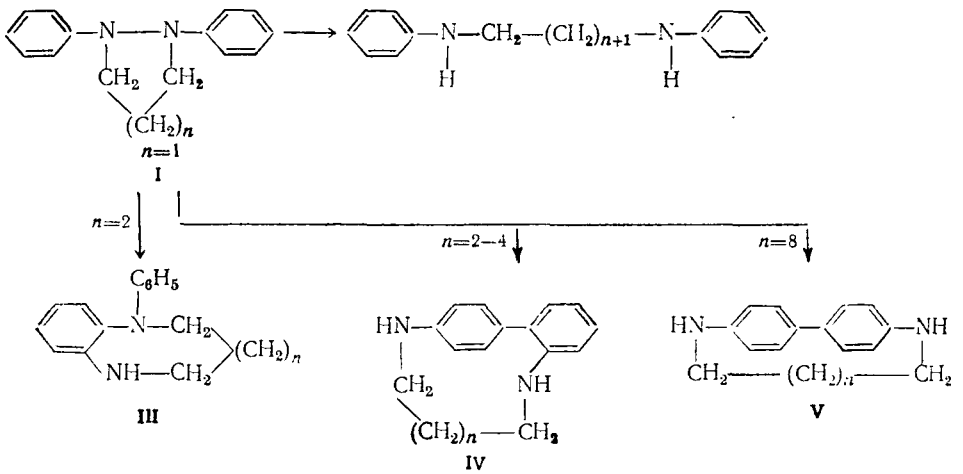


Взаимное отталкивание обоих положительно заряженных атомов азота ослабляет связи N—N и облегчает образование новой связи C—C.

Виттиг (1957; 1961) исследовал катализируемую кислотами перегруппировку производных гидразобензола типа I, у которых атомы азота соединены между собой полиметиленовой цепью. В случае триметилен-гидразобензола ($n=1$) единственным выделенным продуктом реакции является 1,3-дианилинопропан II, образующийся в результате диспропорционирования. При перегруппировке ближайшего гомолога ($n=2$) получаются почти равные количества дианилиноалкана (II, $n=2$), се-

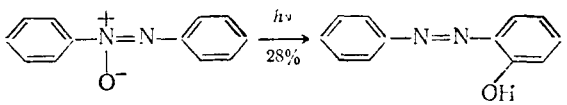
[1] Георг С. Хеммонд; родился в 1921 г. в Аубурне (штат Мэн, США); доктор философии Гарвардского университета (ученик Бартлетта).

мидина III и 2,4′-бензидина IV ($n=2$). Два следующих гомолога этого ряда ($n=3$ и 4) перегруппировываются с образованием только одного соединения IV, с выходом 70—77%. Исследованию был подвергнут также декаметиленгидразобензол ($n=8$), который превращался преимущественно в смолу, а единственным выделенным продуктом (выход 4%) был N,N′-декаметиленбензидин V:

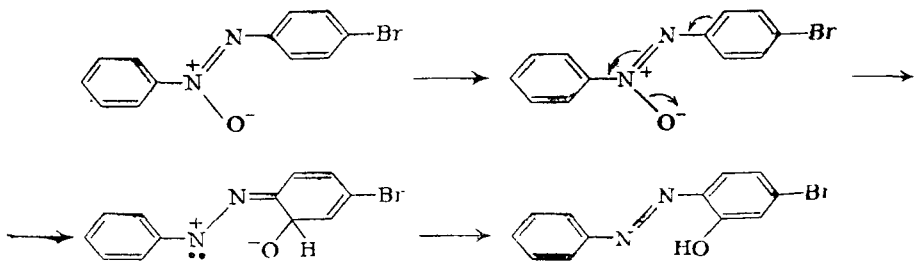


Такой результат оказался неожиданным, так как кольцевая структура 4,4′-бензидина V более напряжена, чем кольцевая структура IV.

19.20 **Перегруппировка азоксисоединений.** — Камминг (1925) обнаружил, что желтый раствор азоксибензола в этиловом спирте, облученный ртутной лампой в течение 50 *ч*, частично изомеризуется в красный о-оксиазобензол



Бэджер[1] (1954) исследовал действие солнечного света (в течение месяца) на бензольные растворы ряда несимметрично замещенных азоксибензолов. Он установил, что кислород мигрирует не в то ядро, к которому присоединена группа N—O⁻, а в соседнее, в приведенном примере — в ядро, содержащее бром:

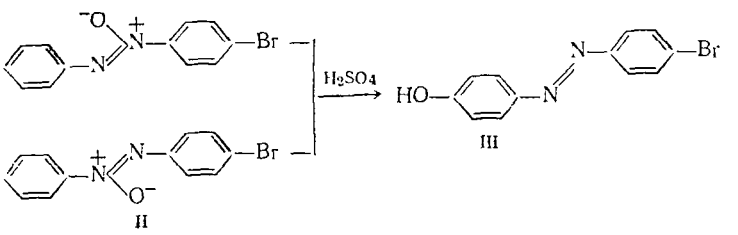


[1] Г. Бэджер; родился в 1916 г. в Южной Австралии; доктор философии Лондонского университета (ученик Кука).

Поскольку валентный угол —N= равен 120°, то атом кислорода находится ближе всего к орто-положению соседнего, бромзамещенного кольца. Таким образом, в данном случае можно считать доказанной внутримолекулярную перегруппировку.

Перегруппировка азоксибензола по Валлаху (1880), катализируемая кислотой, протекает другим путем, чем рассмотренная перегруппировка под действием облучения, поскольку продуктом реакции является образующийся с количественным выходом *п*-оксиазобензол. Исследования перегруппировки Валлаха, проведенные М. М. Шемякиным и его сотрудниками (1958—1962) с применением меченного изотопами ^{15}N и ^{18}O азоксибензола, и исследования, выполненные Яффе (1962) с помощью монозамещенных азоксибензолов, совпадают в отношении выводов.

Катализируемая кислотой перегруппировка как α- (I), так и β-изомера 4-бромазоксибензола II дает один и тот же продукт, а именно 4-окси-4′-бромазобензол III. В любом случае кислород мигрирует в пара-положение незамещенного кольца.



Это справедливо также в отношении α- и β-изомеров 4-метоксиазоксибензола. Неожиданно оказалось, что изомеры 4-метилазоксибензола ведут себя по-другому. И в этом случае единственный продукт реакции также получается в результате миграции кислородного атома в незамещенное кольцо, но местом атаки является орто-положение и образуется 2-окси-4′-метилазобензол.

19.21 Комплексные соединения углеводородов с полинитросоединениями. — Если смешать при комнатной температуре концентрированные растворы пикриновой кислоты и нафталина в бензоле или в спирте, то вскоре наступает кристаллизация с выделением золотисто-желтого вещества, которое плавится при более высокой температуре (150 °С), чем каждый из указанных компонентов, и окрашено в более яркий желтый цвет, чем пикриновая кислота. Это соединение представляет собой π-комплекс, содержащий эквимолекулярные количества углеводорода и полинитросоединения и диссоциирующий в растворе на компоненты до тех пор, пока не установится равновесие. Бензол образует лишь очень нестойкий комплекс, разлагающийся с выделением пикриновой кислоты при кратковременном пребывании на воздухе. Однако нафталин, антрацен и фенантрен, обладающие более основным характером, а также другие высшие углеводороды образуют стойкие комплексы. Такое различие в поведении углеводородов соответствует до некоторой степени их реакционной способности, так как все углеводороды с конденсированными ядрами активнее, чем бензол. Однако при наличии в углеводороде алкильных заместителей также получаются более стабильные комплексы с пикриновой кислотой, как это было установлено при получении прочных комплексов с пента- и гексаметилбензолами (т. пл. 131 и 170 °С). Комплексы пикриновой кислоты называются пикратами, но их не следует смешивать с солями пикриновой кислоты с

аминами или неорганическими основаниями, носящими такое же название.

Многоядерные углеводороды с конденсированными кольцами образуют подобные же π-комплексы с тринитробензолом, тринитротолуолом, тринитрорезорцином, 2,4,7-тринитрофлуореноном (Орчин, 1946—1947), пикрилхлоридом и пикрамидом. Некоторые примеры таких комплексов приведены в табл. 18.

Таблица 18

Свойства комплексных соединений многоядерных углеводородов с полинитросоединениями

Углеводороды	Пикриновая кислота		Тринитробензол		Тринитрофлуоренон	
	т. пл., °С	цвет	т. пл., °С	цвет	т. пл., °С	цвет
Нафталин	150	Желтый	153	Желтый	154	Желтый
Аценафтен	162	Оранжевый	—	—	176	Красный
Антрацен	142	Красный	164	Красный	194	»
Фенантрен	145	Желтый	—	—	197	Желтый
Метилхолантрен (светло-желтый, т. пл. 180 °С)	182,5	Пурпурно-черный	204,5	Темно-красный	254	Зеленый
3,4-Бензпирен (светло-желтый, т. пл. 179 °С)	198	Пурпурно-коричневый	227	Ярко-красный	—	—

Производные пикриновой кислоты, тринитробензола и тринитрофлуоренона имеют большое значение для идентификации и очистки углеводородов, а также для выделения углеводородов из реакционных смесей, так как эти комплексы легко кристаллизуются, малорастворимы и имеют относительно высокие температуры плавления. Эти соединения часто имеют характерную окраску. Особенно резко изменяется окраска производных двух углеводородов, приведенных в конце таблицы. Эти углеводороды обладают очень большой канцерогенной активностью.

Комплексные соединения легко поддаются очистке кристаллизацией, иногда в присутствии небольшого избытка нитросоединения, чтобы подавить диссоциацию и снизить растворимость. Углеводород может быть регенерирован извлечением пикриновой кислоты из бензольного или эфирного раствора очищенного пикрата водным раствором аммиака. Комплексы разлагаются также при пропускании их бензольного раствора через колонку, заполненную активированной (прокаленной) окисью алюминия: нитросоединение адсорбируется сильнее, чем углеводород, и последний появляется первым в фильтрате. Комплекс углеводорода с тринитробензолом можно разложить восстановлением хлористым оловом с соляной кислотой, причем нитросоединение превращается в растворимый в кислоте амин, неспособный к комплексообразованию.

ВОПРОСЫ И УПРАЖНЕНИЯ

1. Укажите способы получения следующих соединений из анилина:
   а) 2,4,6-трибромнитробензола;
   б) 1,2,4-тринитробензола.
2. Который из трех тетрахлорбензолов наиболее чувствителен к нуклеофильному замещению?
3. Укажите продукты следующих реакций:
   а) мононитрования α-тетралона;
   б) динитрования дифенилового эфира;
   в) взаимодействия 3,4-дихлорнитробензола и CH_3ONa.

Глава 20*

СУЛЬФОКИСЛОТЫ

20.1 Свободные кислоты и их соли. — Для успешного проведения обычного сульфирования необходимо выбрать определенную концентрацию сульфирующего агента и режим температуры в зависимости от реакционной способности ароматического соединения, а также от числа и положения вступающих сульфогрупп. Так, например, для получения *п*-толуолсульфокислоты толуол перемешивают с концентрированной серной кислотой при температуре паровой бани. Введение двух сульфогрупп в бензольное кольцо осуществляют сульфированием олеумом при 245 °С, что приводит к образованию смеси мета и параизомеров в отношении 3 : 1. При этом иногда в качестве побочного продукта образуется небольшое количество диарилсульфона $ArSO_2Ar$. Последний нерастворим в воде и поэтому легко отделяется.

В качестве сульфирующего агента применяют также комплексы (1 : 1) серного ангидрида с пиридином или диоксаном. Пиридин-сульфотриоксид (т. пл. 175 °С) получают прибавлением по каплям пиридина к охлажденной суспензии измельченного серного ангидрида в четыреххлористом углероде или при добавлении по каплям хлорсульфоновой кислоты к охлажденному раствору пиридина в четыреххлористом углероде. Диоксан-сульфотриоксид осаждается при добавлении диоксана к раствору серного ангидрида в дихлорэтане. Диоксановый комплекс обладает значительно большей активностью, чем комплекс с пиридином. Сульфирование стирола диоксан-сульфотриоксидом с последующим гидролизом и нейтрализацией приводит, главным образом, к образованию натриевой соли 2-окси-2-фенилэтан-1-сульфокислоты $C_6H_5—CH(OH)—CH_2—SO_3Na$ (при температуре ниже 0 °С) или натриевой соли β-стиролсульфокислоты $C_6H_5—CH=CH—SO_3Na$ (образуется при температуре кипения).

Недавно было установлено, что ароматические углеводороды и галоидные арилы легко и с хорошим выходом сульфируются в присутствии хлористого тионила при комнатной температуре (Брэдли[1], 1960):

$$ArH + H_2SO_4 + SOCl_2 \longrightarrow ArSO_3H + SO_2 + 2HCl$$

---

* Перевод Э. М. Бамдас.

[1] Джеймс А. Брэдли; родился в 1892 г. в Бостоне (США); чл. научн. общества Гарвардского университета (ученик Конанта).

При небольшом избытке ароматического соединения и тионилхлорида можно ввести в реакцию практически всю серную кислоту. Процесс эндотермичен, отмечены случаи понижения температуры на 20 °С. Алкильные группы и атомы фтора увеличивают скорость реакции, а хлор- и бромзаместители уменьшают. Нитрогруппа ингибирует процесс, если только не присутствует какая-нибудь активирующая группа. Диарилсульфон, образующийся обычно в качестве побочного вещества, может быть единственным продуктом реакции, если тионилхлорид берется в большом избытке.

Арилсульфокислоты $ArSO_3H$ по силе сравнимы с серной кислотой, они хорошо растворимы в воде и очень гигроскопичны. Свободные кислоты, в частности *п*-толуолсульфокислоту и нафталин-β-сульфокислоту, применяют в качестве катализаторов в процессах этерификации, дегидратации, полимеризации и деполимеризации. Они так же эффективны, как и серная кислота, но оказывают меньшее разрушающее действие на исходные соединения; кроме того, они являются твердыми веществами. Для выделения арилсульфокислот реакционную массу разбавляют небольшим количеством воды и для понижения растворимости продуктов добавляют концентрированную соляную кислоту; при охлаждении происходит кристаллизация сульфокислот обычно в виде гидратов.

Бензолсульфокислота, высушенная над концентрированной серной кислотой, плавится при 44 °С. Препарат содержит различные количества кристаллизационной воды ($C_6H_5SO_3H \cdot 1{,}5—2H_2O$). Безводную кислоту (т. пл. 104 °С) получают высушиванием при 100 °С. *п*-Толуолсульфокислота и нафталин-β-сульфокислота кристаллизуются в виде моногидратов (т. пл. 104—106 °С и 120—122 °С соответственно).

Как правило, сульфокислоты выделяют не в свободном виде, а в виде их натриевых солей. По окончании сульфирования реакционную смесь выливают в воду, полученный раствор частично нейтрализуют бикарбонатом натрия и нагревают до кипения. Затем добавляют хлористый натрий до получения насыщенного раствора и раствор оставляют стоять для кристаллизации. Для высаливания сульфонатов с небольшим молекулярным весом требуется большой избыток хлористого натрия, что приводит к загрязнению продуктов реакции. В таком случае чистый сульфонат можно получить перекристаллизацией из абсолютного этилового спирта, в котором натриевые соли низкомолекулярных сульфокислот умеренно растворимы, а хлористый натрий совершенно нерастворим. Натриевые соли высокомолекулярных сульфокислот, которые нерастворимы в этиловом и метиловом спиртах, также могут быть получены в чистом, свободном от соли виде. Для этого вначале применяют повторное высаливание продуктов из их водных растворов, используя ацетат натрия вместо хлористого натрия. Полученный сульфонат сушат, растирают и многократно экстрагируют кипящим метиловым спиртом, чтобы удалить примеси ацетата натрия, который сравнительно легко растворяется в спирте. Другой метод выделения сульфоната натрия из реакционной смеси, содержащей избыток серной кислоты, состоит в нейтрализации разбавленной смеси гидроокисью кальция или же карбонатом бария или свинца. Образующийся сульфонат экстрагируют горячей водой и таким путем отделяют от примеси неорганического сульфата. Затем к водному экстракту добавляют углекислый натрий; при этом углекислые соли кальция, бария или свинца выпадают в осадок. Из фильтрата после упаривания выделяют натриевую соль сульфокислоты. Сульфонат свинца можно разло-

жить также при помощи сероводорода, причем в этом случае получается раствор свободной кислоты.

Как правило, сульфонаты натрия и аммония более растворимы в воде, чем другие соли; калиевые соли несколько менее растворимы и часто лучше кристаллизуются, а соли бария и кальция растворяются значительно хуже. Металлические соли сульфокислот не плавятся и совершенно нерастворимы в эфире.

Амины, в частности *п*-толуидин, дают с сульфокислотами соли:

$$ArSO_3H + n\text{-}CH_3C_6H_4NH_2 \longrightarrow ArSO_3^-\overset{+}{N}H_3C_6H_4CH_3\text{-}n$$

Эти соли менее растворимы в воде по сравнению с солями щелочных металлов; некоторые из них кристаллизуются из спирта или из смеси спирта с водой и обладают определенными температурами плавления. Так, *п*-толуидиновые соли используют для идентификации сульфокислот. Эти соли легко получаются при добавлении амина и соляной кислоты к раствору сульфоната натрия:

$$ArSO_3Na + NH_2C_6H_4CH_3 + HCl \longrightarrow ArSO_3^-\overset{+}{N}H_3C_6H_4CH_3 + NaCl$$

Сульфогруппу часто вводят в соединения (особенно в случае красителей) для того, чтобы повысить их растворимость.

20.2 Хлорангидриды сульфокислот. — Хлорангидриды сульфокислот получают из соответствующих сульфокислот или из их солей обычными методами, применяемыми для синтеза хлорангидридов карбоновых кислот, а именно взаимодействием с галоидными соединениями фосфора. Типичные реакции получения бензолсульфохлорида представлены реакциями 1 и 2:

$$3C_6H_5SO_2ONa + PCl_5 \xrightarrow[75-80\%]{170-180\ ^\circ C} 3C_6H_5SO_2Cl + 2NaCl + NaPO_3 \qquad (1)$$

$$2C_6H_5SO_2ONa + POCl_3 \xrightarrow[74-87\%]{170-180\ ^\circ C} 2C_6H_5SO_2Cl + NaCl + NaPO_3 \qquad (2)$$

Реакционную смесь охлаждают и обрабатывают водой со льдом, выделившийся в виде масла сульфохлорид отделяют, сушат и перегоняют. Бензолсульфохлорид можно получать и другим методом: при действии не менее двух эквивалентов хлорсульфоновой кислоты на бензол (реакция 3):

$$C_6H_6 + 2ClSO_2OH \xrightarrow[75-77\%]{20-25\ ^\circ C} C_6H_5SO_2Cl + H_2SO_4 + HCl \qquad (3)$$

Если хлорсульфоновая кислота взята в недостаточно большом избытке, в качестве побочного продукта образуется значительное количество дифенилсульфона, при взаимодействии же точно одного эквивалента хлорсульфоновой кислоты с ароматическим углеводородом в растворе четыреххлористого углерода получается соответствующая сульфокислота. Синтез сульфохлоридов с применением избытка хлорсульфоновой кислоты проходит, вероятно, через стадии образования свободной кислоты

$$C_6H_6 + ClSO_2OH \longrightarrow C_6H_5SO_2OH + HCl$$

и замещения гидроксильной группы атомом хлора хлорсульфоновой кислоты.

Синтез хлорангидридов арилсульфокислот при помощи тионилхлорида в растворе дифенилформамида был уже описан (см. том I; 11.23).

Бензолсульфохлорид представляет собой легко затвердевающую жидкость, т. пл. 14,4 °С; т. кип. 251,5 °С. Он медленно гидролизуется холодной водой, но легко реагирует со спиртами и аммиаком, как описано ниже. Бензолсульфохлорид применяют в известном методе Гинсберга для характеристики различных типов аминов (см. том I; 14.17). Для этой реакции и для многих других часто предпочитают *п*-толуолсульфохлорид (тозилхлорид), так как он является твердым веществом (т. пл. 69 °С).

20.3 Эфиры сульфокислот. — Эфиры сульфокислот иногда синтезируют для целей идентификации, но они плавятся намного ниже и значительно менее доступны, чем соответствующие соли с *п*-толуидином. Эфиры получаются при нагревании твердой натриевой соли сульфокислоты с диметил- или диэтилсульфатом

$$ArSO_3Na + (CH_3)_2SO_4 \xrightarrow{150-160\ ^\circ C} ArSO_3CH_3 + CH_3NaSO_4$$

или при действии спирта или алкоголята (в эфире) на сульфохлорид:

$$ArSO_2Cl + HOCH_3 \longrightarrow ArSO_2OCH_3 + HCl$$

Метиловый эфир бензолсульфокислоты представляет собой жидкость, которая медленно гидролизуется водой при комнатной температуре. Метиловый эфир *п*-толуолсульфокислоты *п*-$CH_3C_6H_4SO_3CH_3$ плавится при 28 °С.

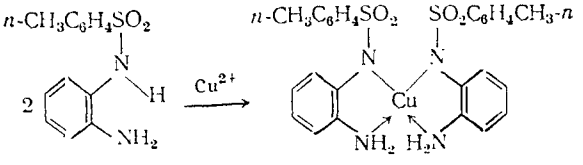
Как это ни странно, реакция образования метиловых эфиров сульфокислот при помощи диазометана не была известна в литературе до 1962 г. (Свери). Процесс протекает быстро, гладко и приводит с высоким выходом непосредственно к образованию чистых метиловых эфиров соответствующих сульфокислот.

20.4 Сульфамиды. — Хлорангидриды сульфокислот легко реагируют с аммиаком или аминами с образованием соответствующих сульфамидов. Так, бензолсульфохлорид при интенсивном перемешивании с водным раствором аммиака или при взаимодействии с углекислым аммонием превращается в бензолсульфамид:

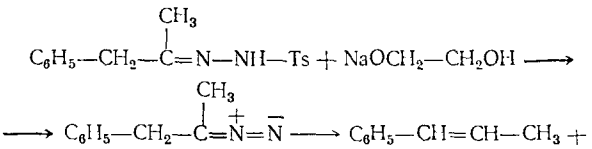
$$C_6H_5SO_2Cl + NH_3 \longrightarrow \underset{\text{бензолсульфамид}}{C_6H_5SO_2NH_2} + HCl$$

Это легко получающееся нейтральное соединение хорошо кристаллизуется из спирта (т. пл. 156 °С). Сульфамиды с успехом используются для характеристики ароматических сульфокислот.

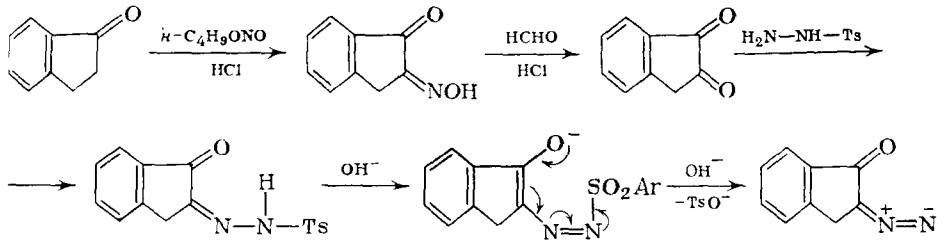
Продукт взаимодействия эквимолекулярных количеств *п*-толуолсульфохлорида и *о*-фенилендиамина, известный под тривиальным названием Т-сульфонамидина, применяется в качестве высокоспецифичного реагента для количественного осаждения ионов двухвалентной меди, с которой он образует комплексное соединение зеленого цвета (Биллмен, 1960):



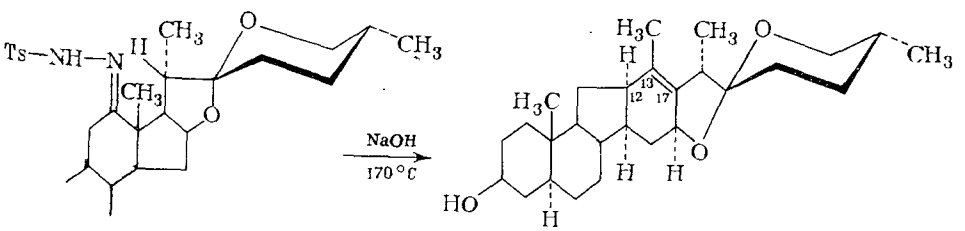
Гидразид *п*-толуолсульфокислоты получают с 90%-ным выходом (1960) при постепенном добавлении двух молей гидразингидрата к перемешиваемому раствору *п*-толуолсульфохлорида в тетрагидрофуране при 15 °С. Продукт конденсации гидразида с бензилметилкетоном — тозилгидразон, реагирует с этиленгликолятом натрия, давая соответствующее диазосоединение. Последнее разлагается с выделением азота и образованием олефина (Бемфорд, Стивенс, 1952):



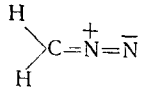
Эта реакция успешно применяется для превращения α-дикетонов в соответствующие α-диазокетоны (Кава[1], 1958). Индандион-1,2, легко получающийся через 2-оксимидопроизводное, реагирует с тозилгидразидом, образуя соответствующий монотозилгидразон. При обработке этого гидразона основанием происходит отщепление тозилокси-аниона и образуется с хорошим выходом 2-диазоинданон-1 (индандион-1-диазид-2)*:



Этим методом хиноны могут быть превращены в соответствующие диазопроизводные. Так, 2,6-диметил-1,4-бензохинон дает 2,6-диметил-1,4-бензохинондиазид-4, а 4,5-диметил-1,2-бензохинон превращается в 4,5-диметил-1,2-бензохинондиазид-1 (Рейд, 1961). Отщепление другого рода, включающее перегруппировку типа перегруппировки Вагнера—Меервейна с сужением одного и расширением другого кольца, наблюдается при обработке горячей щелочью тозилгидразона 12-кетостероида гекогенина (Вендлер, 1954):



[1] Майкл П. Кава; родился в 1926 г. в Бруклине (Нью-Йорк, США); доктор философии Мичиганского университета (ученик Бахмана).

* **Диазоинданоны** являются циклоаналогами диазометана  (меган-

диазида); соответствующие диазопроизводные хинонов могут быть названы хинондиазидами. — *Прим. ред.*

20.5 Хлорамиды сульфокислот. — При действии гипохлорита натрия на сульфамиды происходит замещение атома водорода амидной группы на галоид. Таким путем *п*-толуолсульфамид превращается вначале в монохлорпроизводное, известное под названием хлорамина-Т:

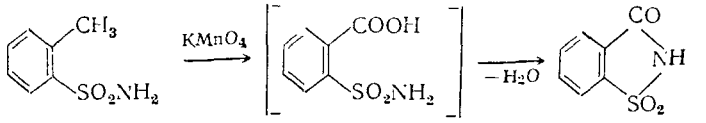
$$n\text{-}CH_3C_6H_4SO_2NH_2 + NaOCl \longrightarrow n\text{-}CH_3C_6H_4SO_2NHCl + NaOH$$

В присутствии воды хлорамин-Т медленно выделяет хлорноватистую кислоту и благодаря этому является эффективным антисептическим средством для лечения ран. Активный атом хлора заряжен положительно. Хлорамин-Т применяют в качестве наружного средства в виде 0,2%-ного водного раствора натриевой соли $[n\text{-}CH_3C_6H_4SO_2NCl]^-Na^+$. При дальнейшем действии гипохлорита второй атом водорода амидной группы *п*-толуолсульфамида также может замещаться. При этом образуется дихлорамин-Т $n\text{-}CH_3C_6H_4SO_2NCl_2$ Последний в воде нерастворим и употребляется в качестве антисептика в виде раствора в хлорированном парафине. Другой, близкий по строению хлорамид—галозон $n\text{-}HOOCC_6H_4SO_2NCl_2$ прессуют с углекислым натрием в таблетки, которые используются для стерилизации питьевой воды (в воде образуется раствор натриевой соли галозона).

Хлорамиды являются единственным эффективным средством для обезвреживания иприта $S(CH_2—CH_2Cl)_2$, который при взаимодействии с соединениями, содержащими активный хлор, превращается в сульфоксид и в хлорсульфоксид:

В качестве антисептиков и дегазирующих средств применяются галоидзамещенные амиды не только сульфокислот, но и некоторых нормальных кислот. Например, хлорамид фенилового эфира 2,4-дихлорфенилкарбаминовой кислоты $2,4\text{-}Cl_2C_6H_3N(Cl)COC_6H_5$ предложен для пропитывания одежды, предохраняющей от проникновения иприта (английское средство «импрегнит»).

20.6 Сахарин и другие вещества, обладающие сладким вкусом. Сахарин, имид *о*-сульфобензойной кислоты (т. пл. 229 °С), был впервые получен Ремсеном[1] (1879). Это соединение обладает чрезвычайно сладким вкусом, оно почти в 550 раз слаще сахара и сохраняет сладкий вкус даже при разбавлении 1 : 100 000. Больные диабетом, которым вреден сахар, употребляют вместо него сахарин; организмом он не усваивается и выводится в неизмененном виде с мочой. В промышленности сахарин до настоящего времени получают по существу тем же способом, который был предложен Ремсеном, а именно окислением *о*-толуолсульфамида (т. пл. 155 °С) водным раствором перманганата калия при 35 °С. Первоначально образующаяся *о*-сульфамидобензойная кислота спонтанно отщепляет в нейтральном или слабощелочном растворе молекулу воды с замыканием гетероциклического кольца:



о-толуолсульфамид — сахарин

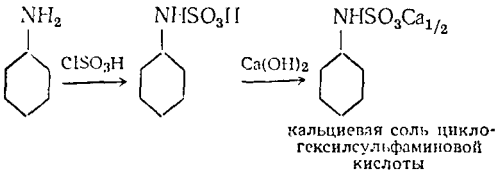
[1] Ира Ремсен (1846—1927); родился в Нью-Йорке (США); доктор философии Геттингенского университета; работал в колледже им. Вильямса и в университете им. Джона Гопкинса. Лит.: J. Chem. Soc., **1927**, 3182.

о-Толуолсульфамид получают из смеси *о*- и *п*-сульфокислот, образующихся при сульфировании толуола; действием пятихлористого фосфора толуолсульфокислоты превращают в хлорангидриды, затем основную часть *п*-толуолсульфохлорида отделяют вымораживанием, а жидкий остаток, содержащий *о*-соединение, обрабатывают аммиаком.

Сахарин плохо растворяется в холодной воде, но дважды активированный иминный атом водорода обладает кислыми свойствами, и поэтому сахарин образует растворимую в воде натриевую соль.

5-Нитро-2-*н*-пропоксианилин (Веркаде[1]; 1946) в 4100 раз слаще тростникового сахара и не оставляет горького привкуса. Вначале это соединение применяли в качестве заменителя сахара, но в дальнейшем от него пришлось отказаться из-за его токсического действия.

Заменителем сахара, наиболее широко применяемым в настоящее время, является кальциевая соль циклогексилсульфаминовой кислоты (сукарил кальция). Последнюю получают сульфированием циклогексиламина хлорсульфоновой кислотой (3 *экв*) и превращением продукта реакции в кальциевую соль:



Одрит[2] впервые обнаружил, что натриевая соль фенилсульфаминовой кислоты C_6H_5—$NHSO_3Na$ обладает интересными фармакологическими свойствами. Он предложил студенту Сведа синтезировать ряд родственных сульфаматов. Сведа обратил внимание на сладкий привкус папиросы, которую он курил в лаборатории, и установил, что источником этого является циклогексилсульфамат. В дальнейшем было получено очень много других сульфаматов, но все они обладали менее сладким вкусом, чем циклогексилсульфамат. Циклогексилсульфамат кальция приблизительно в 35 раз слаще тростникового сахара, нетоксичен и не оставляет горького привкуса при употреблении в нормальных дозах.

20.7 Щелочное плавление сульфонатов. — Соли сульфокислот широко используются для получения различных фенолов. Для этого сульфонаты сплавляют с плавленым едким кали или едким натром при 290—340 °С. В результате сплавления сульфогруппа замещается на группу —ONa(K). Свободный фенол получают обработкой охлажденного плава фенолята соляной кислотой со льдом:

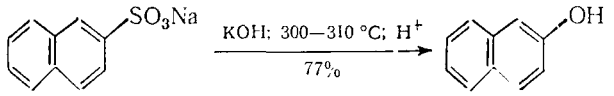
$$ArSO_3Na + NaOH \longrightarrow ArONa + NaHSO_3$$
$$ArONa + HCl \longrightarrow ArOH + NaCl$$

Типичным примером лабораторного синтеза фенолов является синтез β-нафтола. В никелевый, медный или в стальной тигель помещают едкое кали с небольшим количеством воды, добавленной для

[1] Питер Е. Веркаде; родился в 1891 г. в Заандаме (Нидерланды); доктор философии Дельфтского университета (ученик Безекена).

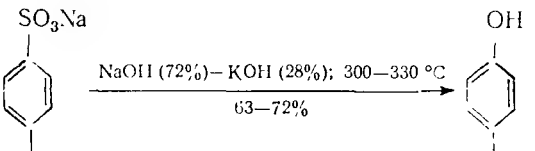
[2] Людвиг Ф. Одрит; родился в 1901 г. в Вене (Австрия); доктор философии Корнельского университета.

лучшего расплавления щелочи, и нагревают на голом огне до температуры около 250 °С. К плаву при размешивании термометром, помещенным в предохранительную металлическую гильзу, прибавляют высушенную и растертую в порошок натриевую соль нафталин-2-сульфокислоты. Последняя растворяется в реакционной массе лишь частично, и реакция не начинается. Но при постепенном повышении температуры достигается критическая точка (300 °С), при которой протекает быстрое превращение реагентов, отделяется подвижный желто-коричневый слой β-нафтолята калия, плавающий на поверхности почти прозрачного слоя щелочи. Плавление заканчивается быстро. Охлажденный плав порциями добавляют к смеси соляной кислоты со льдом и выпавший осадок β-нафтола отфильтровывают.



натриевая соль нафталин-2-сульфокислоты — β-нафтол

На практике, где это возможно, применяют более дешевый едкий натр, но он обладает меньшим растворяющим действием по сравнению с едким кали, дает менее подвижный плав и иногда может оказаться непригодным. В некоторых случаях, например для получения *п*-крезола, с успехом пользуются смесью едкого кали с едким натром:



натриевая соль *п*-толуолсульфокислоты — *п*-крезол

В промышленности находит большое применение измененный способ, заключающийся в сплавлении сульфонатов с водными растворами щелочей в автоклаве. Реакция неприменима к соединениям, содержащим в качестве заместителей галоид или нитрогруппу, которые способны к нуклеофильному замещению, поскольку превращение сульфоната в фенол само по себе представляет реакцию нуклеофильного замещения.

20.8 Превращение в нитрилы. — Реакцией, формально сходной со щелочным плавлением, является превращение солей сульфокислот при нагревании с цианистым или железистосинеродистым калием в нитрилы:

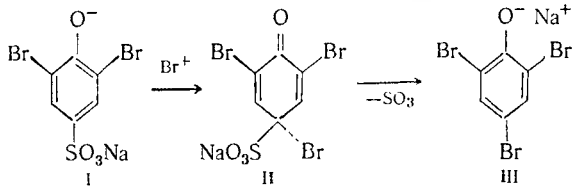
$$C_6H_5SO_3K + KCN \longrightarrow \underset{\text{бензонитрил}}{C_6H_5CN} + K_2SO_3$$

Однако данная реакция образования нитрилов отличается от изложенного выше превращения в фенолы тем, что смесь сухих солей остается нерасплавленной даже при очень высоких температурах, вследствие чего создаются весьма неблагоприятные условия для химического взаимодействия и теплопередачи. В стеклянную колбу или в реторту следует загружать лишь небольшие количества смеси исходных соединений, в противном случае внутри реакционной массы не достигается нужная для пиролиза температура. Однако даже и в этом случае при температуре, необходимой для максимального выхода нитрила, который отгоняется из смеси солей, колба обычно портится. Выходы большей частью невелики и редко превышают 50%.

20.9 Замещение сульфогруппы на бром. — Замещение сульфогруппы на водород представляет реакцию, обратную сульфированию. Сульфогруппа может быть также замещена атомом брома:

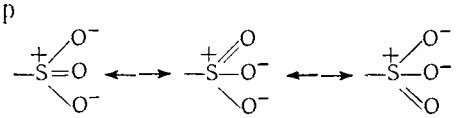
$$C_6H_5SO_2O^- + H_2O + Br_2 \longrightarrow C_6H_3Br + HBr + HOSO_2O^-$$

Поскольку замена на бром облегчается электронодонорными амино-, окси-, метокси- или алкильными группами, находящимися в орто- или пара-положении к сульфогруппе, эта реакция является типичной реакцией электрофильного замещения. Кеннэлл (1957) показал, что в случае натриевой соли 2,6-дибромфенол-4-сульфокислоты, изображенной в виде аниона I, реакция протекает через стадию образования диенона II:

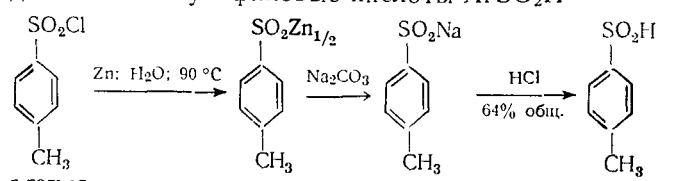


Если смешать разбавленные водные растворы дибромфенолсульфоната и брома при 0 °С, то окраска, обусловленная бромом, немедленно исчезает, а спектроскопические данные указывают на присутствие диенона II ($\lambda = 278$—279 *ммк*; $\varepsilon = 11\,400$). Прибавление одного эквивалента иодистого натрия к свежеприготовленному раствору промежуточного соединения II смещает реакцию в сторону образования соединения I, однако, по мере того как соединение II переходит в III, титр раствора по иодистому натрию понижается.

20.10 Другие родственные серусодержащие соединения. — Ион арилсульфоновой кислоты можно изобразить в виде трех резонансных структур



Вследствие резонанса этот ион очень устойчив и не способен к восстановлению. Положение изменяется при переходе к сульфохлориду, который способен восстанавливаться. Аналогичная ситуация имеет место при переходе от карбоновых кислот к соответствующим хлорангидридам. В то время как первые чрезвычайно стабильны, вторые могут быть восстановлены до альдегидов при каталитическом гидрировании. Первоначальным продуктом восстановления сульфохлоридов цинковой пылью в воде являются сульфиновые кислоты $ArSO_2H$



которые заметно отличаются от значительно более устойчивых сульфокислот. Бензолсульфиновая кислота (т. пл. 84 °С) окисляется на воздухе и может быть превращена в бензолсульфокислоту действием

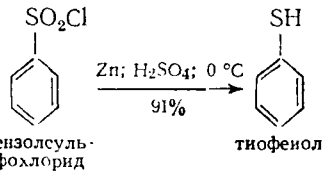
хлорной воды. При длительном хранении, а также при нагревании выше 100 °С бензолсульфиновая кислота разлагается. Она растворима в бензоле, эфире и горячей воде, но в отличие от бензолсульфокислоты слаборастворима в холодной воде и является более слабой кислотой ($pK_к = 1{,}80$), чем последняя. Минеральные кислоты выделяют бензолсульфиновую кислоту из ее солей с металлами аналогично рассмотренному выше примеру с *п*-толуолсульфиновой кислотой.

Бензолсульфиновую кислоту получают и другим методом, а именно по реакции Гриньяра:

$$C_6H_5MgBr + SO_2 \longrightarrow C_6H_5SO_2MgBr \xrightarrow{H_2O} C_6H_5SO_2H$$

Арилсульфиновые кислоты по своей способности присоединяться к карбонильным и ненасыщенным азотсодержащим соединениям (азометинам) сходны с бисульфитом натрия.

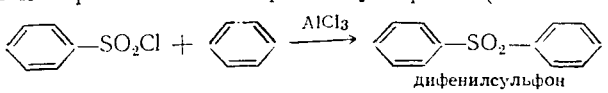
Сульфиновые кислоты способны восстанавливаться до тиофенолов (арилмеркаптанов), которые могут быть получены и непосредственным восстановлением сульфохлоридов более сильным восстановителем — цинковой пылью с соляной или серной кислотами с последующей отгонкой с водяным паром:



Тиофенол (т. кип. 169,5 °С) представляет собой жидкость с очень слабыми кислотными свойствами и отвратительным запахом. Он легко окисляется на воздухе, особенно в спиртовом растворе аммиака, образуя дифенилдисульфид $C_6H_5S—SC_6H_5$ (т. пл. 61 °С). Азотная кислота окисляет тиофенол в бензолсульфокислоту.

Тиофенолы обладают почти такими же физическими свойствами, как и соответствующие им гидроксильные соединения: тио-*о*-крезол имеет т. пл. 15 °С; тио-*п*-крезол плавится при 43 °С; тио-β-нафтол — при 81 °С. Тиофенолы могут быть получены также взаимодействием арилмагнийгалогенидов с серой.

Бензолсульфохлорид вступает в конденсации по типу реакции Фриделя—Крафтса по тому же механизму, что и хлористый бензоил. Например, реакция с бензолом, катализируемая хлористым алюминием, приводит к образованию дифенилсульфона (т. пл. 129 °С)

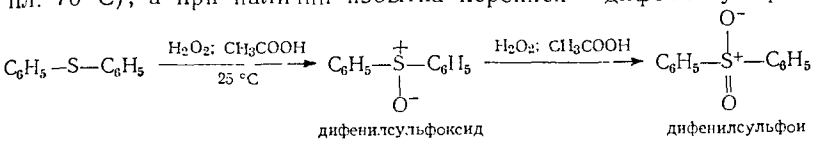


который получается также в качестве побочного продукта при сульфировании бензола олеумом.

Дифенилсульфон (т. кип. 296 °С) устойчив к окислению и восстановлению и является конечным продуктом окисления дифенилсульфида. Последний может быть получен конденсацией по типу реакции Фриделя—Крафтса:

$$2C_6H_6 + S_2Cl_2 \xrightarrow[81—83\%]{AlCl_3;\ 10-30\ ^\circ C} \underset{\text{дифенилсульфид}}{C_6H_5—S—C_6H_5} + S + 2HCl$$

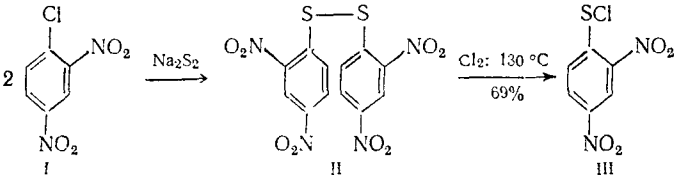
При окислении дифенилсульфида эквимолярным количеством перекиси водорода в уксусной кислоте образуется дифенилсульфоксид (т. пл. 70 °С), а при наличии избытка перекиси — дифенилсульфон:



дифенилсульфоксид дифенилсульфон

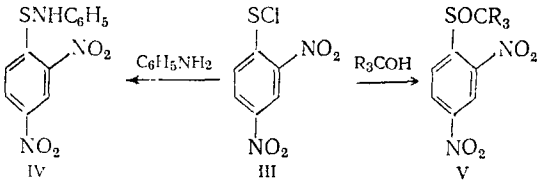
Диметилсульфоксид (т. кип. 189 °С) получают окислением диметилсульфида воздухом в присутствии окислов азота. Соединение обладает высокой растворяющей способностью (растворитель для орлона; средство для выведения пятен от красок и лаков), смешивается с водой и очень гигроскопично.

2,4-Динитробензолсульфенилхлорид (т. пл. 95 °С) был получен из 2,4-динитрохлорбензола I путем его превращения в динитрофенилдисульфид II с последующей обработкой хлором в растворе дибромэтана:



I II III

Это вещество вступает во многие ионные реакции, при которых происходит замещение хлора в результате атаки серы нуклеофильными реагентами (Караш[1], 1947—1960). Например, при взаимодействии с анилином получается соединение IV; при действии спиртов, включая третичные, получаются соединения типа V:



IV III V

Присоединение 2,4-динитробензолсульфенилхлорида III к обоим стереоизомерным бутенам-2, а также к алкинам протекает стереоспецифично (в *транс*-положение).

Образующиеся 2,4-динитробензолсульфенильные производные представляют собой бесцветные твердые вещества, которые можно легко очистить кристаллизацией или хроматографически, вследствие чего они находят применение для идентификации соответствующих соединений.

---

[1] Норман Караш; родился в 1914 г. в Польше; доктор философии Северо-Западного университета США (ученик Харда).

АРОМАТИЧЕСКИЕ АМИНЫ

21.1 **Получение.** — Анилин был впервые получен деструктивной перегонкой индиго (Унфердорбен, 1826), а затем выделен из погона каменноугольной смолы (Рунге, 1834). В 1840 г. Фрицше ввел более совершенный метод получения анилина, заключающийся в нагревании индиго с концентрированной щелочью. Он установил строение выделенного соединения и предложил для него принятое впоследствии название — анилин (испанское añil, санскритское nīlē — индиго). Некоторое время метод Фрицше был лучшим способом получения этого редкого тогда химического соединения. Вскоре Н. Н. Зинин[1] (1842), восстанавливая нитробензол, выделил основание, идентичность которого с анилином была установлена несколько позднее. С развитием коксохимической промышленности эта реакция стала обычным техническим методом получения анилина — важнейшего химического соединения, приготовляемого теперь тысячами тонн в год. Анилин легко образует производные, содержащие заместители в кольце, а при алкилировании аминогруппы он превращается в моноалкил- и диалкиланилины.

Первичные ароматические амины почти всегда получают последовательным применением процессов нитрования и восстановления. Для восстановления нитросоединений до аминов существует много разных методов. Восстановление небольших количеств часто проводят оловом с соляной кислотой (выход 80%):

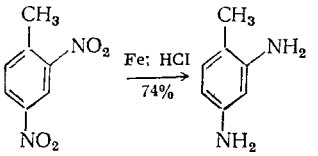
$$C_6H_5NO_2 \longrightarrow C_6H_5NH_2$$

Иногда восстановление лучше вести раствором хлористого олова в концентрированной соляной кислоте. Полученное основание обычно отделяют от разбавленной реакционной смеси после добавления достаточного количества щелочи для нейтрализации кислоты и растворения олова в виде станнита и станната натрия или после осаждения олова в виде сульфида. В технике экономически выгоднее восстанавливать нитросоединения порошкообразным железом и водой в присутствии со-

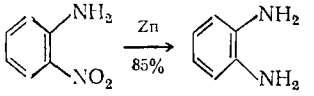
* Перевод Э. М. Бамдас.

[1] Николай Николаевич Зинин (1812—1880). Родился в г. Шуше в Закавказье. Окончил Казанский университет; работал с 1837 по 1840 г. у Митчерлиха и Ю. Либиха. Академик, первый президент Русского химического общества. Лит.: Арбузов А. Е., Краткий очерк развития органической химии в России, 1948. — *Прим. ред.*

ляной или уксусной кислоты в качестве катализатора. В тех случаях, когда соответствующие условия реакции уже точно установлены, этот способ может быть использован и для лабораторного получения аминов. Например, 2,4-динитротолуол восстанавливают железом в 50%-ном спиртовом растворе HCl (0,25 *экв*):

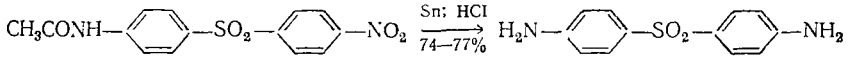


Восстановление цинковой пылью и щелочью не находит такого широкого применения, но иногда дает прекрасные результаты. Так, например, восстановлением *о*-нитроанилина в спиртовом растворе при нагревании получают фенилендиамин:



Восстановление натрийборгидридом ароматических нитросоединений протекает аномально, но они могут быть гладко восстановлены до соответствующих аминов натрийборгидридом в водном или метанольном растворе в присутствии 10% палладированного угля (Вуд, 1962); амины при этом получаются в чистом виде, выход в среднем составляет 70%. Азобензол восстанавливается этим методом до гидразобензола, но не до анилина.

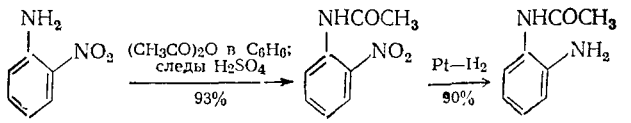
Если нитросоединение содержит ацетиламино- или ацетоксигруппу, то восстановление как в кислой, так и в щелочной среде сопровождается гидролитическим отщеплением ацетильных групп:



п-ацетиламино-*п'*-нитродифенилсульфон (т. пл. 228 °С)

п,п'-диаминодифенилсульфон (т. пл. 178 °С)

В приведенном примере такой гидролиз не вызывает осложнений, так как желательным продуктом реакции является свободный диамин. Когда же необходимо сохранить ацетильную группу, как, например, при получении моноацетильного производного о-фенилендиамина, то лучше всего применять каталитическое гидрирование в нейтральной среде (в этиловом спирте):

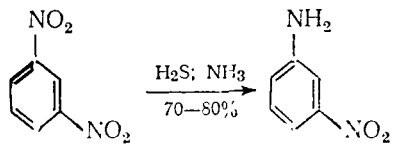


о-аминоацетанилид (т. пл. 133 °С)

Этиловый эфир *п*-нитробензойной кислоты (т. пл. 57 °С) восстанавливается таким же методом в этиловый эфир *п*-аминобензойной кислоты *п*-$H_2NC_6H_4COOC_2H_5$ (т. пл. 92 °С) с почти количественным выходом. Для каталитического восстановления применяют также никель Ренея. Например, при гидрировании 2-нитро-*п*-цимола в спиртовом растворе при 100—200 °С и 70—100 *ат* выход 2-амино-*п*-цимола (т. пл. 242 °С) составляет 87—90%.

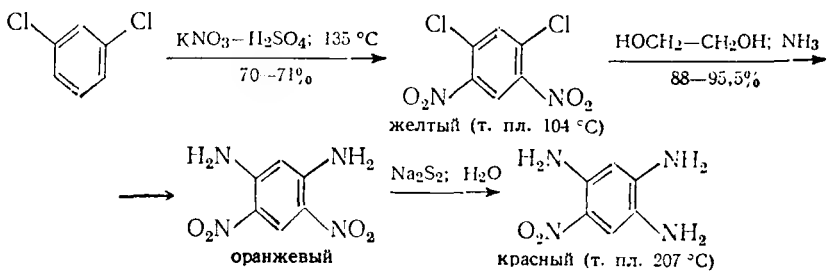
В 1955 г. Пьетра предложил новый способ гидрирования нитросоединений, описанный на примере получения 2-аминофлуорена при перемешивании кипящей смеси 2-нитрофлуорена и гидразингидрата с палладированным углем или никелем Ренея; выход 93—96%.

При использовании вычисленного количества сульфида или гидросульфида натрия (или аммония) часто удается добиться селективного восстановления одной из нитрогрупп в полинитросоединении. Этим путем пикриновую кислоту восстанавливают в пикраминовую (см. 19.11). В качестве другого примера можно указать на процесс получения *м*-аминонитробензола из *м*-динитробензола:



Реакцию проводят с точно рассчитанным количеством кристаллического сернистого натрия или растворяют полинитросоединение в спиртовом аммиаке и пропускают сероводород до нужного увеличения веса. Сероводород восстанавливает сначала только одну нитрогруппу и лишь затем действует на вторую, но если количество восстановителя не контролируется, реакция не останавливается на первой стадии.

2,4,5-Триаминонитробензол может быть получен из *м*-дихлорбензола путем последовательного нитрования, нуклеофильного замещения обоих атомов галоида, а затем избирательного восстановления одной нитрогруппы:



Последнюю стадию проводят, приливая к перемешиваемой густой суспензии динитросоединения в кипящей воде прозрачный оранжево-красный раствор полисульфида натрия, приготовленный из сульфида натрия и серы (Бойер, 1960).

Другой метод селективного восстановления полинитросоединения иллюстрируется превращением 2,4-динитронафтола-1 в 2-нитро-4-аминонафтол-1: раствор дигидрата хлористого олова (15 *г*) в спирте (20 *мл*) приливают при перемешивании к суспензии динитронафтола (5 *г*) в смеси концентрированной соляной кислоты (20 *мл*) и спирта (10 *мл*). Выпадают бледно-желтые иглы гидрохлорида амина; выход 98%.

21.2 Физические свойства; основность. — Наиболее распространенные амины ряда бензола и дифенила приведены в табл. 19. Среди изомерных толуидинов, нитроанилинов и фенилендиаминов симметрично построенные пара-изомеры неизменно имеют наиболее высокие температуры плавления. Метил- и диметиланилин кипят почти при одной и той же температуре, которая лишь немного превышает температуру кипения анилина; орто-изомеры в ряду толуидинов, фенилендиа-

аминов и хлоранилинов имеют более низкие температуры кипения, чем мета- и пара-соединения.

Таблица 19

Амины

Название	Формула	Т. пл. °С	Т. кип. °С	pK_o
Анилин	$C_6H_5NH_2$	—6	184	9,42
Метиланилин	$C_6H_5NHCH_3$	Жидкость	194	9,20
Диметиланилин	$C_6H_5N(CH_3)_2$	2	193	9,42
Диэтиланилин	$C_6H_5N(C_2H_5)_2$	—39	215	—
о-Толуидин	$CH_3C_6H_4NH_2$ (1,2)	—15,5	197	9,47
м-Толуидин	$CH_3C_6H_4NH_2$ (1,3)	Жидкость	203	9,30
п-Толуидин	$CH_3C_6H_4NH_2$ (1,4)	44	200	8,93
о-Нитроанилин	$H_2NC_6H_4NO_2$ (1,2)	71,5	—	14,28
м-Нитроанилин	$H_2NC_6H_4NO_2$ (1,3)	114	—	11,40
п-Нитроанилин	$H_2NC_6H_4NO_2$ (1,4)	146	—	13,0
м-Динитроанилин	$H_2NC_6H_3(NO_2)_2$ (1,2,4)	187	—	—
о-Фенилендиамин	$C_6H_4(NH_2)_2$ (1,2)	103	257	9,48
м-Фенилендиамин	$C_6H_4(NH_2)_2$ (1,3)	63	284	9,12
п-Фенилендиамин	$C_6H_4(NH_2)_2$ (1,4)	140	267	8,0
о-Анизидин	$H_2NC_6H_4OCH_3$ (1,2)	5,2	225	9,7
п-Анизидин	$H_2NC_6H_4OCH_3$ (1,4)	57	244	8,82
п-Фенетидин	$H_2NC_6H_4OC_2H_5$ (1,4)	2	254	8,70
о-Хлоранилин	$H_2NC_6H_4Cl$ (1,2)	Жидкость	209	11,38
м-Хлоранилин	$H_2NC_6H_4Cl$ (1,3)	»	236	10,40
п-Хлоранилин	$H_2NC_6H_4Cl$ (1,4)	70	231	10,19
п-Броманилин	$H_2NC_6H_4Br$ (1,4)	66	—	10,0
симм-Трихлоранилин	$H_2NC_6H_2Cl_3$ (1,2,4,6)	78	262	—
симм-Трибромданилин	$H_2NC_6H_2Br_3$ (1,2,4,6)	118	300	—
Дифениламин	$C_6H_5NHC_6H_5$	54	302	—
Трифениламин	$(C_6H_5)_3N$	126	348	—
Бензидин	$H_2NC_6H_4 — C_6H_4NH_2$(4,4′)	127	401 (740 *мм рт. ст.*)	12,13
о-Толидин	$[—C_6H_3(CH_3)NH_2]_2$ (3,3′,4,4′)	129	—	—
о-Дианизидин	$[—C_6H_3(OCH_3)NH_2]_2$(3,3′,4,4′)	131	—	—

Анилин является слабым основанием (pK_o=9,4) по сравнению с метиламином (pK_o=3,4). Аналогично уменьшению основности ацетамида по сравнению с аммиаком — ослабление основных свойств ароматических аминов может быть эмпирически отнесено за счет ненасыщенности бензольного кольца. По рассмотренным ранее причинам (см. 17.3), атом азота иона анилиния не способен участвовать в сопряжении с ароматическим кольцом, тогда как молекула свободного анилина может быть стабилизована сопряжением. Это и является причиной слабой диссоциации анилина. N-Метилпроизводные анилина и все три толуи-

дина имеют константы диссоциации того же порядка, что и анилин. Следовательно, введение алкильных заместителей как в ядро, так и в аминогруппу оказывает лишь слабое влияние на основность аминов. Однако вступление нитрогруппы приводит к значительному понижению основности, особенно заметному на примере *о*-нитроанилина. Слабая основность нитроанилинов проявляется в поведении их солей. Нитроанилины образуют с концентрированной серной или соляной кислотой бесцветные соли, которые гидролизуются уже при небольшом разбавлении водой, давая желтые нерастворимые в воде основания. Быстрее всего выпадает орто-изомер, затем пара-изомер, а *м*-нитроанилин выделяется только при более сильном разбавлении. Понижение основности, наблюдающееся при введении группы NO_2 в любое положение бензольного кольца анилина, может быть объяснено индукционным эффектом. Нитрогруппа, поляризованная положительно, вызывает соответствующее смещение электронов в кольце и у атома азота, что уменьшает склонность к присоединению протона. Этот эффект еще более увеличивается в полинитросоединениях: 2,4-динитроанилине и пикрамиде (2,4,6-тринитроанилине). Последний образует с концентрированной серной кислотой соли, едва ли более устойчивые, чем оксониевые соли эфиров.

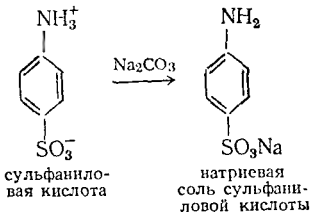
Изомерные *о*-, *м*- и *п*-хлоранилины значительно более слабые основания, чем анилин; они отличаются друг от друга по силе основности в зависимости от положения галоида в кольце, причем наблюдается такой же порядок, что и в ряду нитроанилинов, но менее резко выраженный. Так как атом хлора, как известно из данных определения дипольных моментов, является электроноакцепторным заместителем, то указанное соотношение, очевидно, обусловлено сходством индукционных эффектов атома хлора и нитрогруппы. Введение метоксильной или этоксильной группы в пара-положение оказывает незначительное противоположное влияние. Например, основность *п*-анизидина и *п*-фенетидина несколько выше, чем у анилина. Как можно было ожидать, дифениламин очень слабое основание, и его соли, образующиеся при взаимодействии с концентрированными кислотами, легко гидролизуются.

21.3 Соли ароматических аминов с кислотами. — Анилин, так же как толуидин и другие амины, сходные по своей основности и молекулярному весу, хорошо растворяется в разбавленных водных растворах минеральных кислот, образуя при этом соответствующие соли. Эти соли настолько хорошо растворимы в воде, что с трудом осаждаются избытком кислоты. Хлористоводородные соли такого типа лучше всего выделять при пропускании сухого газообразного хлористого водорода в эфирный раствор амина, поскольку соли аминов нерастворимы в эфире и количественно осаждаются в этих условиях. Соли высших аминов, например ряда нафталина, менее растворимы в воде и их можно кристаллизовать из водных растворов, применяя избыток кислоты, когда необходимо понизить их растворимость. Соли аминов низкого молекулярного веса часто имеют резкие температуры плавления и даже могут перегоняться без разложения, например:

	Т. пл., °С	Т. кип., °С
Гидрохлорид анилина	198	245
» метиланилина	122	—
» диметиланилина . . .	85	—
» *м*-толуидина	228	250
Пикрат анилина	181 (разл.)	—
» диметиланилина . . .	142	—

Диметиланилин образует также комплексное молекулярное соединение с тринитробензолом, плавящееся при 108 °С и окрашенное в темно-фиолетовый цвет.

21.4 Внутренние соли. — Сульфаниловая кислота *n*-$H_2NC_6H_4SO_3H$ представляет собой типичную аминосульфокислоту. Она обладает свойствами биполярного иона, или внутренней соли, что видно из ее формулы (см. ниже). При нагревании в капилляре она начинает разлагаться при 280 °С. Сульфаниловая кислота нерастворима в эфире и плохо растворима в воде (при комнатной температуре в 100 *мл* воды растворяется лишь около 1 *г* кислоты); легко растворяется при нагревании в растворе бикарбоната натрия, давая натриевую соль, хорошо растворимую в воде:

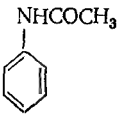


сульфаниловая кислота — натриевая соль сульфаниловой кислоты

Сульфаниловая кислота проявляет столь незначительную склонность к образованию солей с минеральными кислотами, что кристаллизуется из растворов в концентрированной соляной кислоте в неизменном виде в безводной форме (обычная продажная кислота представляет собой дигидрат).

p$K_к$ сульфаниловой кислоты равен 3,22, что обусловлено отщеплением протона от группы $-\overset{+}{N}H_3$.

21.5 Ацетильные производные аминов. — Как и в алифатическом ряду, ацетилирование гасит основной характер ароматических аминов. Так, ацетанилид (т. пл. 114 °С; т. кип. 304 °С) представляет собой нейтральное соединение

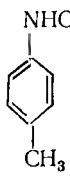


обладающее одинаковой растворимостью как в разбавленной соляной кислоте, так и в воде.

Ацетильные производные легко получаются при взаимодействии безводных аминов с уксусным ангидридом или путем растворения аминов в эквимолярном количестве разбавленной соляной кислоты с последующим добавлением вначале уксусного ангидрида, а затем ацетата натрия. Ацетат натрия берется в количестве, достаточном для выделения свободного амина из его солянокислой соли.

Ацетилированные амины плавятся при более высокой температуре, чем свободные амины, и являются ценными производными, используемыми для идентификации исследуемых аминов. Ниже приводятся аце-

тильные производные *п*-толуидина и *п*-фенилендиамина:



N-ацетил-*п*-толуидин
(т. пл. 148 °С; т. кип. 306 °С)

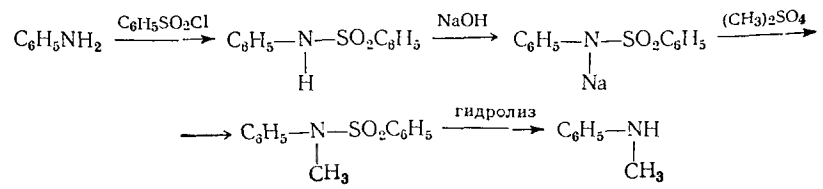
N,N'-диацетил-*п*-фенилендиамин
(т. пл. 303 °С)

Ацетилированные амины находят широкое применение вследствие их устойчивости (в противоположность свободным аминам) к окислению, а также вследствие того, что ацетилирование понижает склонность аминогруппы облегчить замещение в ядре.

ПОЛУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ АМИНОВ

21.6 **Анилин.** — В промышленности анилин получают восстановлением нитробензола железными стружками в 30%-ной соляной кислоте. По окончании реакции смесь нейтрализуют содой и отгоняют анилин с водяным паром. Так как анилин немного растворим в воде (3 *г* на 100 *г* воды), то к погону прибавляют хлористый натрий до получения 20%-ного раствора, в котором анилин практически нерастворим. После разделения слоев и перегонки получают анилин в чистом виде с почти количественным выходом. Используется также метод восстановления нитробензола водородом или водяным газом в присутствии катализатора. Описан способ получения анилина взаимодействием хлорбензола с аммиаком при 340 °С и давлении 340 *ат*.

21.7 **Метил- и диметиланилин.** — Метилирование анилина обычными методами алкилирования всегда приводит к образованию смеси моно- и диметилпроизводных; кроме того, часть исходного продукта не вступает в реакцию. Однако при соблюдении определенных условий можно получить моно- или диметиланилин в качестве основного продукта реакции. В промышленности диметиланилин получают нагреванием смеси анилина, метилового спирта и концентрированной серной кислоты при 230—235 °С и давлении 25—30 *ат*; выход 97%. Небольшие количества анилина и монометиланилина, присутствующие в техническом диметиланилине, можно удалить добавлением достаточного количества уксусного ангидрида, который реагирует только с этими примесями. Свободный диметиланилин отгоняют от остатка, содержащего гораздо менее летучие ацетильные производные. Метиланилин получают в промышленности нагреванием анилина с метиловым спиртом и соляной кислотой при 180 °С в автоклаве. Лабораторный метод, применяемый обычно для получения моноалкильных производных ароматических аминов, состоит в алкилировании натриевых солей арилсульфанильных производных первичных аминов (производные Гинсберга). Протекающие превращения можно отразить следующей схемой:



Способы получения N-алкилпроизводных путем восстановительного аминирования см. том I; 14.8. Видоизмененный способ восстановления смеси амина с карбонилсодержащим соединением заключается в том, что при гидрировании соответствующего нитросоединения до амина в качестве конденсирующего агента используется ацетат натрия:

$$C_6H_5NO_2 + н\text{-}C_4H_9CHO \xrightarrow[84\%]{\text{никель Ренея; } H_2;\ CH_3COONa} C_6H_5NHC_5H_{11}$$

N-*н*-амиланилин

21.8 С-алкилпроизводные аминов. — С-метилпроизводные анилина (*о*- и *п*-толуидины) получают в промышленности восстановлением соответствующих нитротолуолов порошкообразным железом в присутствии каталитических количеств соляной кислоты. В прошлом, когда технология разделения изомерных нитротолуолов путем фракционной перегонки еще не была разработана, восстановлению подвергали смесь *о*- и *п*-нитротолуолов; полученную смесь *о*- и *п*-толуидинов разделяли последующим превращением продуктов в оксалаты. Оксалат *о*-толуидина гораздо лучше растворяется в воде и эфире, чем оксалат *п*-толуидина. Разделение может быть осуществлено осаждением *п*-изомера рассчитанным количеством щавелевой кислоты, добавленной к эфирному раствору смеси аминов. В технике *м*-толуидин готовят из *м*-нитротолуола, получающегося с низким выходом при производстве *о*- и *п*-изомеров.

Нитрование и последующее восстановление ксилола, выделяемого из каменноугольной смолы, приводит к смеси пяти изомеров, из них 40—60% *м*-ксилидина (2,4-диметиланилина) и 10—20% *п*-ксилидина (2,5-диметиланилина). После обработки соляной кислотой изомеры кристаллизуются в виде смеси гидрохлоридов. Изомерные ксилидины можно разделить после их сульфирования, поскольку *м*-ксилидинсульфокислота растворима в воде значительно хуже, чем ее пара-изомер.

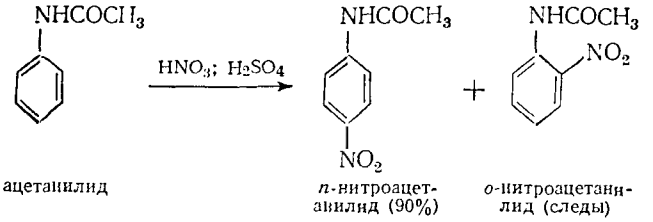
Мезидин (2,4,6-триметиланилин) и кумидин (*п*-изопропиланилин) получают нитрованием мезитилена и кумола с последующим восстановлением.

Псевдокумидин (т. пл. 68 °С) представляет собой 2,4,5-триметиланилин.

21.9 Нитроанилины. — Нитрование анилина одной азотной кислотой не приводит к удовлетворительным результатам. Амин в этих условиях подвергается окислительной деструкции. Во избежание окисления анилин стабилизуют растворением в серной кислоте. Нитрование в таком растворе проходит несколько мягче и приводит в основном к *м*-нитроанилину, но с низким выходом, так как амин находится в растворе главным образом в виде ионизованной соли и замещение проходит под влиянием довольно слабой мета-ориентирующей аммониевой группы $—NH_3^+$. Эта реакция не имеет практического значения, поскольку *м*-нитроанилин целесообразнее получать избирательным восстановлением *м*-динитробензола, протекающим под действием гидросульфида аммония.

п-Нитроанилин получают через ацетанилид, что дает возможность избежать окисления и образования мета-ориентирующей ионизованной группы.

Нитрование ацетанилида нитрующей смесью протекает гладко и приводит почти исключительно к *п*-нитроацетанилиду (т. пл. 215 °С):

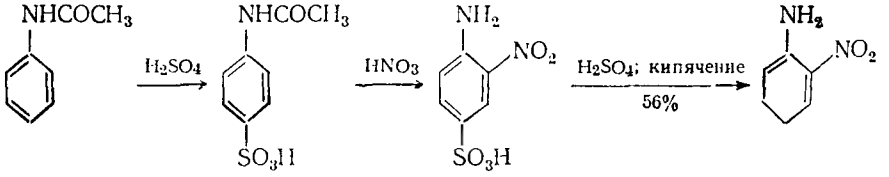


ацетанилид — *п*-нитроацетанилид (90%) — *о*-нитроацетанилид (следы)

При этом образуется лишь небольшое количество *о*-нитроацетанилида (т. пл. 94 °С), но его легко отделить, так как при кристаллизации выделяется более высокоплавкий и менее растворимый пара-изомер. После кислотного гидролиза перекристаллизованного продукта получают с хорошим выходом *п*-нитроанилин.

В производственных условиях некоторое количество *о*-нитроанилина можно выделить из маточных растворов, остающихся от операций кристаллизации нитроацетанилидов, отгонкой гидролизата с водяным паром (летучесть нитроанилина при перегонке с паром обусловлена образованием хелатов, см. том I; 12.17).

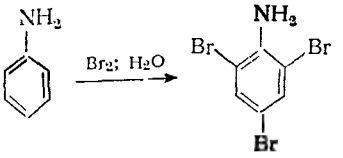
Более эффективным способом получения *о*-нитроанилина является способ, по которому сульфированием ацетанилида блокируют *п*-положение и при действии азотной кислоты в сернокислом растворе вводят нитрогруппу в положение 2, ацетильная группа при этом отщепляется. Гидролизом 2-нитроанилин-4-сульфокислоты 57%-ной серной кислотой при кипячении получают *о*-нитроанилин:



Ослабление основности нитроанилина по сравнению с анилином было уже отмечено. От обычного анилина *о*- и *п*-нитроанилины (но не мета-изомер) отличаются еще и тем, что они легко вступают во взаимодействие со щелочами, в результате чего происходит замещение аминогруппы на гидроксил. Эта реакция наглядно показывает, насколько легко нитросоединения подвергаются нуклеофильной атаке в орто- и пара-положения.

21.10 Фенилендиамины. — Восстановлением соответствующих нитроанилинов обычно получают *о*- и *п*-диаминопроизводные бензола. Пример получения *о*-фенилендиамина рассмотрен на стр. 225.

21.11 Галоидные производные. — Анилин реагирует с бромом чрезвычайно легко; уже при взаимодействии анилина с разбавленным водным раствором брома выпадает труднорастворимый 2,4,6-триброманилин:



Данная реакция показывает, насколько велика способность аминогруппы облегчать замещение в ядре, так как ориентирующая сила этой группы заставляет три атома брома занять *м*-положения по отношению друг к другу, хотя атом брома сам по себе является орто- и пара-ориентантом. Бромирование в водном растворе применяют для получения твердых бромпроизводных, которые широко используются для идентификации, поскольку большинство ароматических аминов замещается бромом во всех свободных орто- и пара-положениях по отношению к аминогруппе.

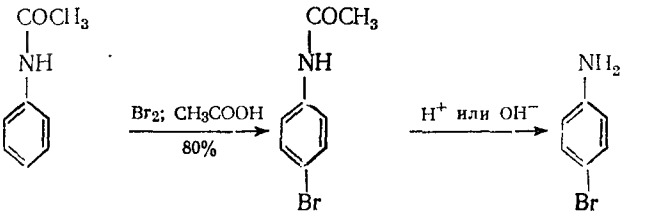
Так, толуидины реагируют с бромом, образуя соединения, плавящиеся при следующих температурах (в °С):

Дибром-*о*-толуидин (3,5-дибром-2-аминотолуол)	50
Дибром-*п*-толуидин (3,5-дибром-4-аминотолуол)	73
Трибром-*м*-толуидин (2,4,6-трибром-3-аминотолуол)	97

Бромирование анилина даже при очень больших разбавлениях протекает очень быстро. Так, для извлечения брома из морской воды, находящегося там в виде NaBr, раньше прибавляли хлор для выделения брома из бромистого натрия, а затем анилин, который реагировал с бромом, образуя легко отделяющийся осадок.

Промотирующее действие аминогруппы при галоидировании настолько велико, что для того, чтобы задержать реакцию на стадии образования монозамещенного производного, приходится исходить из ацетанилида.

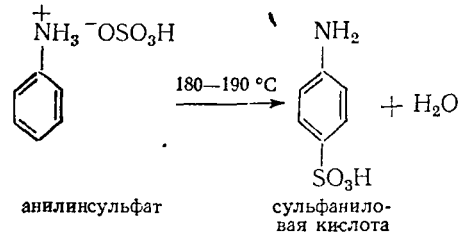
При взаимодействии ацетанилида с бромом образуется почти исключительно *п*-бромпроизводное (т. пл. 166 °С), легко гидролизующееся до *п*-броманилина:



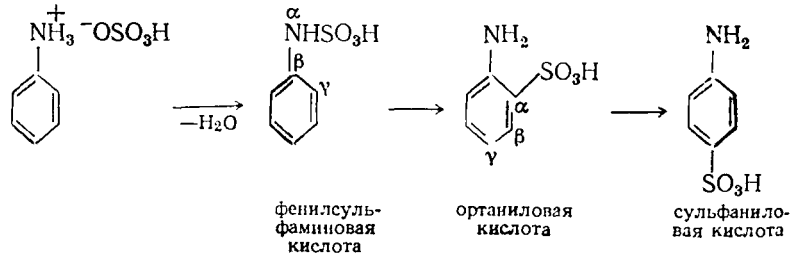
Таким же путем можно получить и *п*-хлоранилин; при этом образуется некоторое количество орто-соединения. В промышленности эту смесь разделяют после гидролиза, отгоняя *о*-хлоранилин с водяным паром. *м*-Хлоранилин получают восстановлением *м*-нитрохлорбензола.

21.12 Сульфаниловая кислота и ее изомеры. — Сульфаниловая кислота находит широкое применение в качестве промежуточного продукта при производстве красителей. Ее получают следующим путем. Смешивают эквимолекулярные количества анилина и концентрированной серной кислоты; образовавшуюся кислую сернокислую соль нагревают при 180 °С (так называемый процесс спекания) до тех пор, пока в отдельной пробе, после ее нейтрализации едким натром больше не выделяется анилин. При выливании охлажденной смеси в воду сульфаниловая кислота кристаллизуется в виде дигидрата. Механизм реакции образования сульфаниловой кислоты заключается в миграции

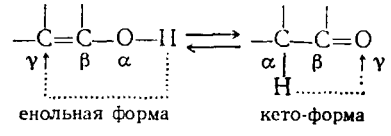
сульфогруппы в бензольное ядро с одновременной дегидратацией.



Исследованиями Бамбергера (1897) было установлено, что начальной стадией реакции является отщепление воды от сульфата анилина с образованием фенилсульфаминовой кислоты — дегидратация типа пиролитического превращения аммонийной соли в амид. При осторожном нагревании фенилсульфаминовой кислоты сульфогруппа сначала мигрирует в орто-положение, давая *о*-аминобензолсульфокислоту (органиловую), которая при 180 °С перегруппировывается в сульфаниловую кислоту:



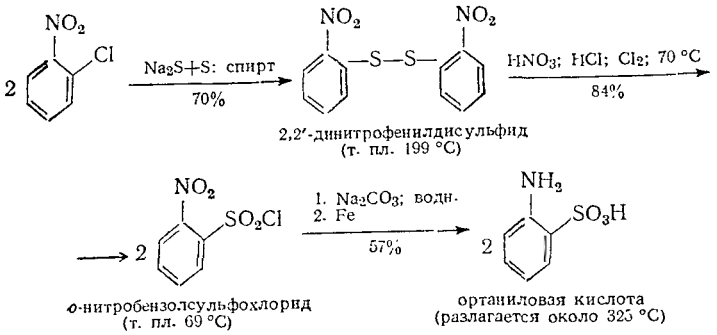
Последовательную миграцию сульфогруппы в орто-, а затем в параположение можно условно сопоставить с другими явлениями, например с переносом водородного атома при обратимой кето-енольной перегруппировке:



Лэпуорт (1898) объясняет оба процесса как перемещение атома водорода из α- в γ-положение в системе с двойной связью между β- и γ-атомами. Фенилсульфаминовая кислота превращается в органиловую кислоту путем α,γ-перемещения сульфогруппы в орто-положение, сопровождающегося миграцией водорода в обратном направлении. Следующим α,γ-переносом сульфогруппа переходит в более устойчивое параположение. Такая интерпретация делает понятным отсутствие в реакционной смеси соответствующего мета-производного. Известны и другие перегруппировки подобного рода, состоящие в миграции группы, находящейся при азоте или кислороде, в орто- или пара-положение кольца. В качестве примера можно указать на катализируемую кислотами перегруппировку фенилгидроксиламина в *п*-аминофенол (см. 19.18).

Иллуминати (1956) высказал сомнение по поводу достоверности данных и теоретического обоснования, выдвинутых Бамбергером, и предложил другой механизм реакции образования органиловой и сульфаниловой кислот. С нашей точки зрения, для решения этого вопроса необходимы дальнейшие экспериментальные исследования.

Ортаниловая кислота также находит применение в промышленности. Ее получают по следующей схеме:



Метаниловая кислота (*м*-аминобензолсульфокислота) используется в небольшом количестве в производстве красителей. Ее получают сульфированием нитробензола олеумом (25% SO_3) при 60—70 °С с последующим восстановлением образующейся *м*-нитробензолсульфокислоты.

21.13 Анизидины. — Восстановлением соответствующих нитроанизолов (т. пл. о-нитроанизола 9 °С, *п*-нитроанизола 54 °С) получают анизидины — *о*- и *п*-метоксипроизводные анилина. Нитроанизолы готовят нитрованием анизола или действием раствора едкого кали в метиловом спирте на нитрохлорбензолы, а также метилированием натриевых солей нитрофенолов диметилсульфатом в кипящем толуоле.

21.14 Дифениламин. — Этот амин получают нагреванием солянокислого анилина с незначительным избытком анилина (1,1 *экв*) под давлением:

$$C_6H_5\overset{+}{N}H_3\,Cl^- + C_6H_5NH_2 \xrightarrow[82\%]{210-240\ ^\circ C;\ 6\ am} (C_6H_5)_2NH + NH_4Cl$$

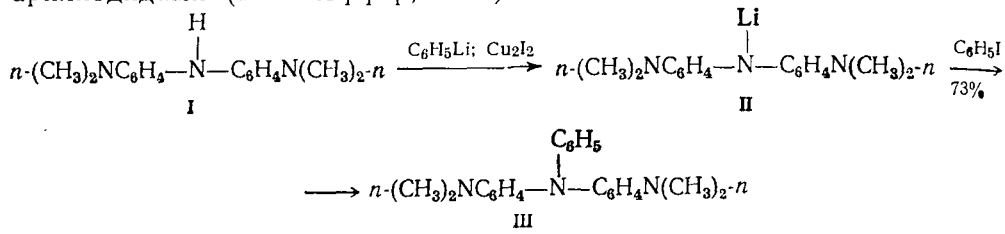
Образующийся плав обрабатывают горячей разбавленной соляной кислотой для экстракции непрореагировавшего анилина, затем отделяют маслообразный слой слабоосновного дифениламина и продукт перегоняют.

21.15 Трифениламин. — Для синтеза этого соединения 2 *г-атома* калия растворяют в горячем анилине и к полученному расплаву калиевого производного $C_6H_5NK_2$ добавляют бромбензол. Однако более удобен следующий способ:

$$2(C_6H_5)_2NH + 2C_6H_5I + K_2CO_3 \xrightarrow[82-85\%]{\text{кипящий } C_6H_5NO_2} 2(C_6H_5)_3N + 2KI + H_2O + CO_2$$

Производные трифениламина, содержащие в бензольных ядрах диметиламино- или оксигруппы, обладают большой лабильностью и не могут быть приготовлены обычными способами. Они легко получаются при взаимодействии литиевого производного II с соответствующими

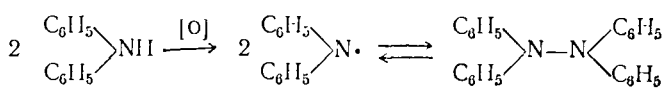
арилиодидами (Нейнхоффер, 1961):



СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОВ

21.16 **Окисление.** — Первичные и вторичные ароматические амины настолько чувствительны к окислению, что часто осмоляются при хранении под действием кислорода воздуха. В чистом виде анилин представляет собой бесцветное масло, но на воздухе он постепенно темнеет и наконец окрашивается в темно-коричневый цвет. Чистый анилин изменяется не так быстро, как технический, который уже вначале бывает немного окрашен. Однако степень окисления анилина воздухом невелика, и практически чистый продукт может быть выделен с хорошим выходом даже из очень темных образцов посредством перегонки в присутствии следов цинковой пыли. Твердые амины (например, толуидины) менее чувствительны к окислению воздухом, чем жидкие амины. Представление о начальной стадии окисления аминов можно составить на основании хорошо изученного процесса окисления дифениламина.

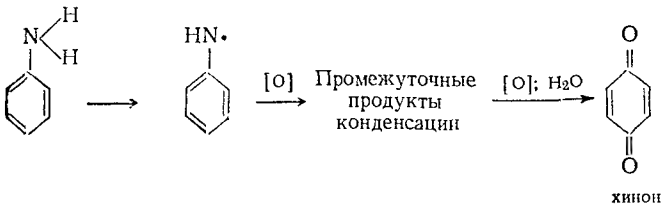
Виланд установил (1911), что при осторожном окислении перманганатом калия в ацетоне дифениламин переходит в тетрафенилгидразин (т. пл. 147 °С с разл.). Процесс, вероятно, протекает через стадию образования радикалов дифениламина с последующей их ассоциацией:



При комнатной температуре эти радикалы почти полностью ассоциированы. Растворы тетрафенилгидразина на холоду бесцветны (само соединение также не окрашено). Однако при нагревании толуольного раствора тетрафенилгидразина приблизительно до 70 °С он приобретает зеленовато-бурую окраску, приписываемую свободным радикалам. При охлаждении окраска исчезает, и исходный гидразин может быть вновь выделен из раствора. Такое поведение сходно с поведением гексафенилэтана. Отличие состоит в том, что радикал дифениламина не присоединяет кислород (или иод) и в равновесном состоянии с диарилгидразином присутствует в слишком малых количествах, недостаточных для его идентификации. Другим доказательством диссоциации на свободные радикалы, помимо появления окраски, служит образование соединения $(C_6H_5)_3C{-}N(C_6H_5)_2$ при взаимодействии дифениламина с трифенилметилом, а также образование $(C_6H_5)_2NNa$ при действии натрия на дифениламин.

При окислении анилина разными окислителями и в различных условиях образуется множество разнообразных соединений, в том числе азобензол, азоксибензол, нитробензол, хинон, краситель анилиновый черный и промежуточные продукты, а также другие соединения, получающиеся в результате вторичных процессов конденсации. Происхож-

дение большинства этих продуктов связано, по-видимому, с первоначальным отщеплением атома водорода от аминогруппы анилина и образованием промежуточного неустойчивого свободного радикала, чувствительного к дальнейшей атаке как по атому азота, так и в пара-положение ядра:



Радикал нового типа, обладающий весьма интересными свойствами, ди-*трет*-бутилнитроксид $[(CH_3)_3C]_2N—O\cdot$ образуется при взаимодействии *трет*-нитробутана с металлическим натрием в диметиловом эфире этиленгликоля при комнатной температуре (Гофман, Гендерсон, 1961):

$$(CH_3)_3C—\overset{O^-}{\underset{|}{N^+}}=O + 3Na \longrightarrow (CH_3)_3C—\overset{O\cdot}{\underset{|}{N}}—C(CH_3)_3 + 2NaNO_2 + (CH_3)_3CONa$$

Это соединение представляет собой красноватую жидкость, перегоняющуюся без разложения и устойчивую к действию кислорода, воды и водной щелочи. Восстановление радикала приводит к образованию N-ди-*трет*-бутилгидроксиламина, который при окислении воздухом быстро вновь превращается в радикал.

Ди-*трет*-бутилнитроксид ингибирует полимеризацию стирола и претерпевает одноэлектронное полярографическое окисление и восстановление в ацетонитриле.

21.17 Действие азотистой кислоты на первичные амины. — Взаимодействие ароматических аминов с азотистой кислотой только отчасти сходно с поведением алифатических аминов. В то время как первичные алкиламины при действии азотистой кислоты в солянокислом растворе дают спирт и азот, гидрохлорид анилина в контролируемых условиях реакции (низкая температура, избыток кислоты) превращается в кристаллическую соль — хлористый фенилдиазоний:

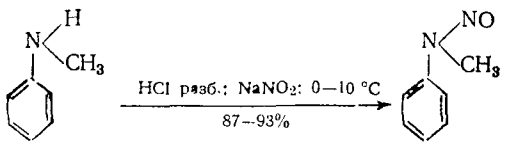
$$C_6H_5\overset{+}{N}H_3Cl^- + HONO \xrightarrow{0\ ^\circ C} C_6H_5—\overset{+}{N}\equiv N\ Cl^- + 2H_2O$$

При кипячении с разбавленной серной кислотой эта соль гидролитически расщепляется до фенола. Таким образом, суммарная реакция аналогична соответствующему превращению в жирном ряду:

$$C_6H_5—\overset{+}{N}\equiv N\ Cl^- + H_2O \xrightarrow{H^+;\ \text{нагревание}} C_6H_5OH + N_2 + HCl$$

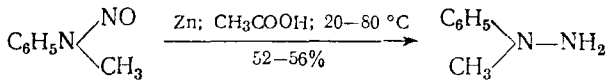
Разнообразные реакции солей арилдиазония рассматриваются на стр. 246.

21.18 N-Нитрозосоединения. — Вторичные ароматические амины аналогично диалкиламинам реагируют с азотистой кислотой с образованием соответствующих N-нитрозопроизводных — нитрозаминов. Метиланилин при обработке азотистой кислотой превращается в N-нитрозо-N-метиланилин (метилфенилнитрозамин):



Соединение представляет собой ярко-желтое масло, кристаллизующееся на холоду (т. пл. 15 °С); оно может быть перегнано только при пониженном давлении. N-Нитрозопроизводное N-метил-*п*-толуидина — твердое желтое вещество, плавящееся при 54 °С.

При нитровании N-нитрозодифениламина (т. пл. 67 °С) в растворе уксусной кислоты образуется смесь 2- и 4-нитропроизводных. Нитрозосоединения восстанавливаются цинковой пылью в разбавленной уксусной кислоте или амальгамой натрия до соответствующих замещенных гидразинов:



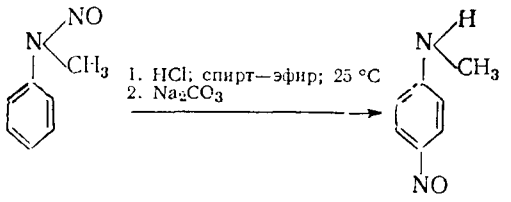
α-метилфенилгидразин
(т. кип. 107 °С, 13 *мм рт. ст.*)

Реакция имеет препаративное значение.

Восстановление более сильными реагентами, например оловом или цинком в минеральных кислотах, приводит к разрыву связи N—N и образованию исходного амина:

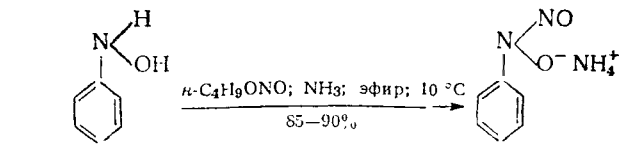
$$C_6H_5N(NO)CH_3 \longrightarrow C_6H_5NHCH_3 + NH_3$$

N-Нитрозо-N-метиланилин под влиянием соляной кислоты перегруппировывается в *п*-нитрозо-N-метиланилин. Так, если спиртовый раствор N-нитрозо-N-метиланилина обработать концентрированной соляной кислотой и оставить стоять на некоторое время при комнатной температуре, то из раствора выпадают желтые кристаллы гидрохлорида *п*-нитрозо-N-метиланилина. *п*-Нитрозо-N-метиланилин (основание) представляет собой сине-зеленые кристаллы (т. пл. 118 °С):



п-нитрозо-N-метиланилин

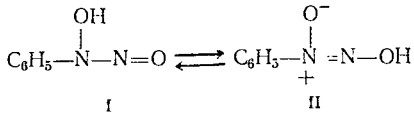
N-Нитрозопроизводное фенилгидроксиламина применяют в количественном анализе в виде бесцветной аммонийной соли (купферрон) как реагент для осаждения меди и железа. Аммонийную соль получают пропусканием газообразного аммиака через эфирный раствор фенилгидроксиламина в присутствии *н*-бутилнитрита



фенилгидроксиламин — купферрон

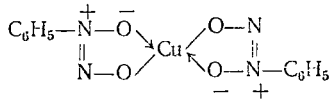
Отчетливо выраженный кислотный характер свободного N-нитрозофенилгидроксиламина (бесцветные кристаллы, т. пл. 51 °С; $pK_к = 5{,}3$)

свидетельствует о том, что это соединение существует главным образом не в оксинитрозной форме I, но в таутомерной аминоокисной форме II, содержащей гидроксильную группу, связанную с ненасыщенным атомом азота:

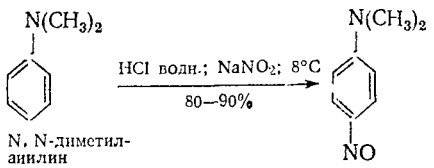


I II

Труднорастворимые соли меди и железа рассматриваются как производные аминоокисной формы II, которая допускает образование устойчивых хелатных колец



21.19 С-Нитрозосоединения. — Третичные ароматические амины в противоположность третичным аминам жирного ряда легко реагирует с азотистой кислотой, причем нитрозогруппа вступает в ядро с образованием С-нитрозосоединений:



N, N-диметиланилин

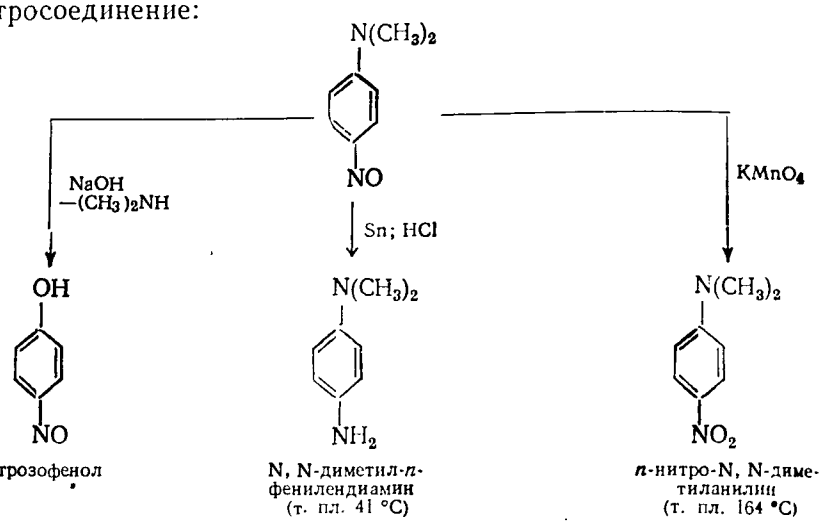
п-нитрозо-N,N-диметиланилин (зеленые кристаллы, т. пл. 86 °С)

Нитрозирование легко протекает уже при 0 °С, нитрозогруппа вступает, как правило, исключительно в пара-положение, если же оно занято, то в орто-положение. Выделяют С-нитрозосоединения в основном в виде гидрохлоридов.

Фенолы также дают С-нитрозосоединения, причем типичными для этих превращений являются низкая температура реакции и замещение исключительно в пара-положение. Ни ароматические углеводороды, ни какие-либо другие производные, кроме свободных аминов и фенолов, не реагируют с азотистой кислотой. С-Нитрозирование применимо только к тем соединениям, которые содержат диалкиламино- или оксигруппы, сильно облегчающие замещение в кольце.

Как уже упоминалось, *п*-нитрозодиметиланилин кристаллизуется в виде зеленых пластинок и образует желтый гидрохлорид (разлагается при 177 °С). Под действием горячей щелочи он количественно гидролизуется до *п*-нитрозофенола и диметиламина. Подобные реакции гидролитического расщепления С-нитрозаминов находят некоторое применение как способ получения вторичных жирных аминов. Возможно, что при этом происходит образование монооксима бензохинона, таутомерной формы *п*-нитрозофенола. Восстановление *п*-нитрозо-N,N-диметиланилина приводит к N,N-диметильному производному *п*-фенилендиа-

мина, а при окислении перманганатом калия получается соответствующее нитросоединение:



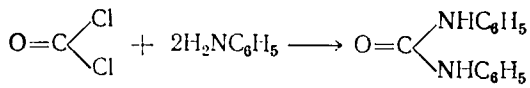
n-нитрозофенол

N, N-диметил-*n*-фенилендиамин (т. пл. 41 °С)

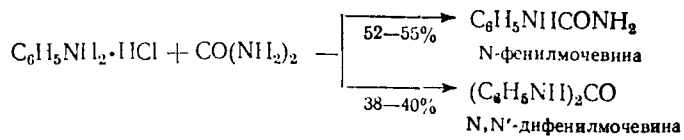
n-нитро-N, N-диметиланилин (т. пл. 164 °С)

n-Нитрозо-N-диметиланилин применяется как промежуточный продукт при производстве многих красителей.

21.20 Мочевины, изоцианаты, уретаны и другие производные аминов. — Анилин легко реагирует с фосгеном, образуя симметричную N,N′-дифенилмочевину, или карбанилид (т. пл. 239 °С).

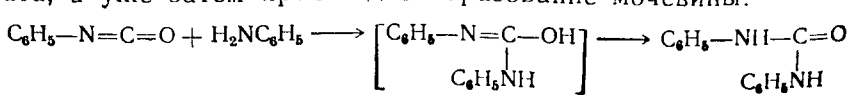


Эта реакция является общей для первичных и вторичных аминов. Препаративный метод получения N-фенилмочевины (т. пл. 147 °С), наряду с N,N′-дизамещенной мочевиной, состоит в кипячении водного раствора солянокислого анилина с мочевиной:



Реакция протекает с отщеплением хлористого аммония. Дифенилмочевина выпадает из горячего раствора, а фенилмочевина — после охлаждения.

Те же производные мочевины могут быть получены, исходя из фенилизоцианата $C_6H_5—N=C=O$, отвратительно пахнущей жидкости (т. кип. 164 °С), являющейся лакриматором. Это активное соединение с двумя двойными связями реагирует с аммиаком с образованием N-фенилмочевины; с анилином получается N,N′-дифенилмочевина. Первоначально амин, по-видимому, присоединяется к карбонильной группе фенилизоцианата, а уже затем происходит образование мочевины:

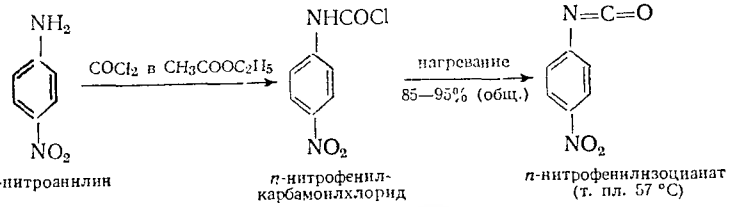


фенилизоцианат

N,N′-дифенилмочевина

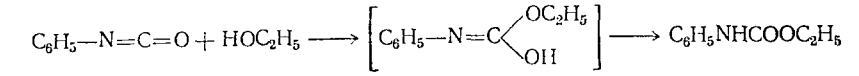
Арилизоцианаты обычно получают конденсацией аминов с фосгеном (1 *экв*) с последующим нагреванием или перегонкой образовавше-

гося арилкарбамоилхлорида (хлорангидрида арилкарбаминовой кислоты) ArNHCOCl; реакция сопровождается энергичным выделением хлористого водорода:



п-нитроанилин — *п*-нитрофенилкарбамоилхлорид — *п*-нитрофенилизоцианат (т. пл. 57 °С)

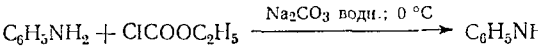
Аналогично аммиаку и анилину присоединяется к фенилизоцианату и этиловый спирт, при этом образуется фенилуретан (этил-N-фенилкарбамат; т. пл. 53 °С):



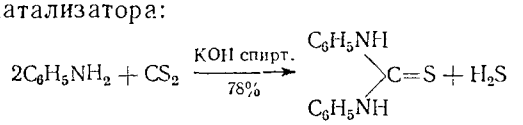
фенилуретан

Этот метод, приводящий к получению твердых производных спиртов, используется для идентификации первичных, вторичных и третичных спиртов.

Уретаны находят применение и для характеристики аминов, так как могут быть легко получены ацилированием аминов этиловым эфиром хлоругольной кислоты:

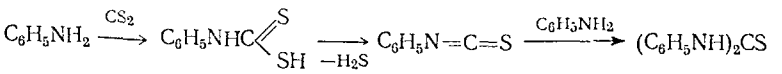


N,N′-Дифенилтиомочевина (тиокарбанилид; т. пл. 153 °С) используется как ускоритель вулканизации каучука. Ее получают нагреванием анилина с сероуглеродом в спирте в присутствии порошкообразного едкого кали как катализатора:



N,N′-дифенилтиомочевина

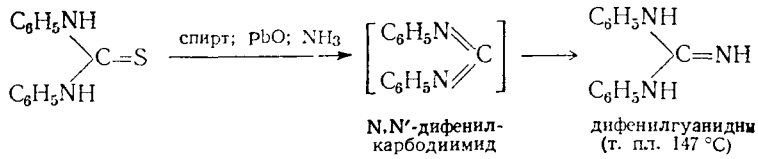
Реакция, по-видимому, последовательно проходит через стадии присоединения молекулы анилина к сероуглероду, отщепления сероводорода и присоединения второй молекулы анилина к полученному ненасыщенному промежуточному соединению, фенилизотиоцианату:



N-фенилдитиокарбаминовая кислота — фенилизотиоцианат — N,N′-дифенилтиомочевина

Последняя стадия реакции обратима: под действием кислот N,N′-дифенилтиомочевина вновь превращается в изотиоцианат. Кипячение дифенилтиомочевины с соляной кислотой представляет собой обычный способ получения фенилизотиоцианата (т. кип. 221 °С), называемого также фенилгорчичным маслом из-за присущего ему запаха, напоминающего горчицу, и структурного сходства с активным началом горчицы — аллилизотиоцианатом $CH_2=CH-CH_2-N=C=S$.

Другим свойством N,N′-дифенилтиомочевины является ее способность легко замещать серу на иминогруппу с образованием ненасыщенного промежуточного соединения N,N′-дифенилкарбодиимида (т. кип. 331 °С), которое может быть выделено в отсутствие аммиака:



N,N′-дифенилкарбодиимид — дифенилгуанидин (т. пл. 147 °С)

До недавнего времени единственным путем синтеза N,N′-карбодиимидов, например дифенилкарбодиимида, была реакция окисления тиомочевины. Так, N,N′-дициклогексилкарбодиимид (ДЦК) получали окислением окисью ртути N,N′-дициклогексилтиомочевины:

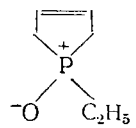
$$C_6H_{11}NH{-}\overset{\overset{S}{\|}}{C}{-}NHC_6H_{11} \xrightarrow{HgO} C_6H_{11}{-}N{=}C{=}N{-}C_6H_{11}$$

ДЦК

Кетеноподобное соединение ДЦК очень энергично присоединяет воду, и его применяют для дегидратации в тех случаях, когда под влиянием других реагентов процесс дегидратации протекает с большим трудом. С моно- и диэфирами фосфорной кислоты ДЦК легко реагирует в эфирном растворе при 25 °С с образованием соответствующих симметричных ди- или тетраэфиров пирофосфорной кислоты и с одновременным осаждением дициклогексилмочевины; превращение почти количественное (Корана[1], 1953):

$$2(RO)_2\overset{O^-}{\underset{|}{P^+}}OH + C_6H_{11}{-}N{=}C{=}N{-}C_6H_{11} \longrightarrow (RO)_2\overset{O^-}{\underset{|}{P^+}}{-}O{-}\overset{O^-}{\underset{|}{P^+}}(OR)_2 + \underset{\underset{\|}{O}}{+\ C_6H_{11}{-}NH{-}C{-}NH{-}C_6H_{11}}$$

Кемпбелл и сотрудники (1961) предложили новый путь синтеза карбодиимидов, заключающийся в конденсации двух молекул изоцианата в присутствии фосфолиноксидов в качестве катализатора. Используется, например, 1-этил-3-метилфосфолиноксид.



или $R_3P^+{-}O^-$

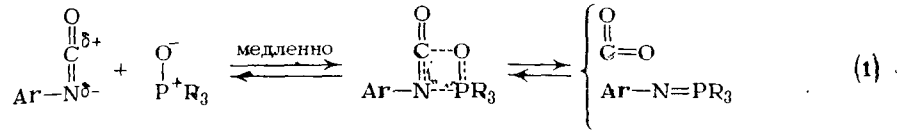
В присутствии данного катализатора арилизоцианаты гладко димеризуются с отщеплением двуокиси углерода в соответствующие N,N′-карбодиимиды:

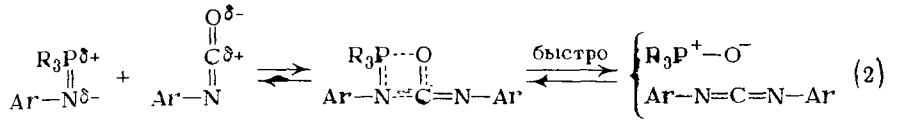
$$2Ar{-}N{=}C{=}O \longrightarrow Ar{-}N{=}C{=}N{-}Ar + CO_2$$

При изучении кинетики этой реакции было установлено, что она обратима, энергия активации ее невелика и реакция протекает в две стадии.

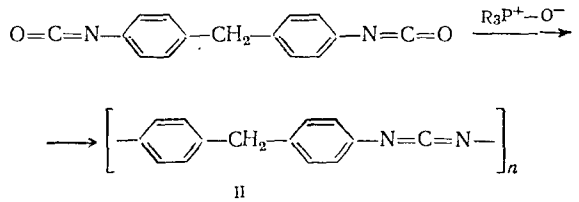
[1] Х. Корана; родился в 1922 г. в Райпуре (Индия); доктор философии Ливерпульского университета.

Предполагаемая последовательность превращений представлена на схеме.





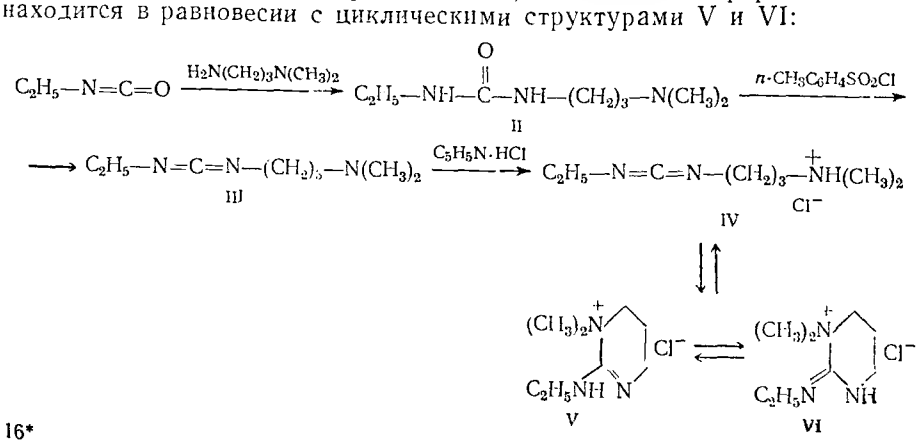
Относительно мягкие условия реакции позволяют получать такие высокоактивные соединения, как, например, 4,4′-динитродифенилкарбодиимид. Реакция образования карбодиимида протекает почти количественно, о чем можно судить на основании того, что добавление следов катализатора, фосфолиноксида к диизоцианату I приводит к образованию полимера II, который, как показало изучение ИК-спектров, содержит исключительно карбодиимидные связи:



II

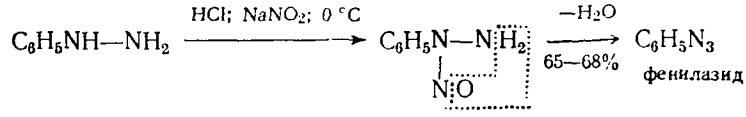
Полимер II образует жесткие пленки и волокна, которые отличаются хорошей химической стойкостью.

Шихан (1961) описал получение кислоторастворимого карбодиимида III, применяемого в синтезе пептидов (см. 31.21). Конденсация этилизоцианата I с N-диметил-1,3-пропандиамином приводит к получению производного мочевины II. Последнее под действием *п*-толуолсульфохлорида в хлористом метилене в присутствии триэтиламина отщепляет молекулу воды с образованием желаемого карбодиимида III. При обработке гидрохлоридом пиридина в хлористом метилене карбодиимид III дает хлорид IV, осаждающийся при добавлении эфира. Данные ИК-спектроскопии позволяют предположить, что линейная форма соли IV находится в равновесии с циклическими структурами V и VI:

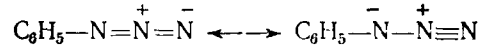


При взаимодействии основания карбодиимида III с иодистым метилом образуется растворимая в воде четвертичная соль.

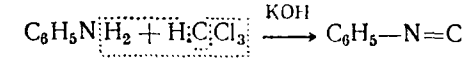
Другого типа производные аминов могут быть получены из гидразинов. В качестве примера можно указать на фенилазид $C_6H_5N_3$ (т. кип. 50 °С при 5 *мм рт. ст.*), представляющий собой бледно-желтое масло с острым запахом, взрывающее при нагревании. Обычно его получают взаимодействием азотистой кислоты с фенилгидразином, причем первоначально образующееся нитрозосоединение дегидратируется и перегруппировывается в азид:



Это соединение не обладает циклическим строением, как и следовало ожидать на основании метода его получения, но является гибридом резонансных структур:

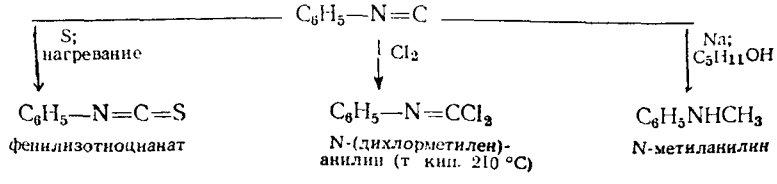


Фенилизоцианид $C_6H_5—N=C$ (т. кип. 166 °С) образуется при нагревании анилина в смеси хлороформа и спиртового раствора едкого кали (Гофман, 1867):



Фенилизоцианид (или изонитрил) — ядовитая жидкость с резким характерным запахом, напоминающим запах синильной кислоты. Так как образование его из ничтожных количеств анилина может быть обнаружено по запаху, то эту реакцию применяют в качестве пробы на анилин и вообще на первичные амины (изонитрильная реакция).

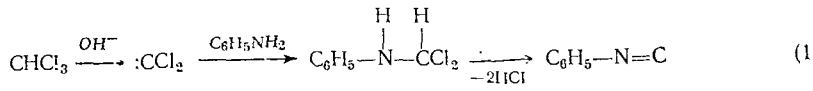
Свежеперегнанный изонитрил представляет собой бесцветную жидкость, очень нестойкую, быстро темнеющую и осмоляющуюся на воздухе. Обычно фенилизоцианиду приписывают формулу с двухвалентным углеродом, однако измерение дипольного момента указывает на присутствие одной полярной связи $C_6H_5—N^+\equiv C^-$. Это соединение обладает большой склонностью к реакциям присоединения, при которых атом углерода переходит в свое обычное состояние:



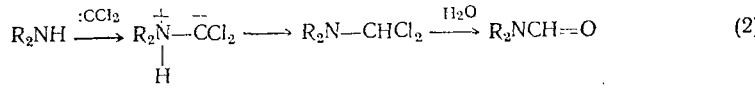
Неф полагал (1897), что при синтезе изоцианидов реакция проходит через стадию образования соединения, называемого теперь дихлоркарбеном. Предложенный им механизм (реакция 1) нашел подтверждение в работах Хайна (1950) и Саундерса[1] (1960), которые получили

[1] Мартин Саундерс; родился в Нью-Йорке (США); доктор философии Гарвардского университета (ученик Вудворда).

дихлоркарбен взаимодействием при низкой температуре хлороформа с *трет*-бутилатом калия в присутствии различных вторичных аминов и выделили соответствующие диалкилформамиды с выходом до 31% (реакция 2). В этой реакции R — остаток пиперидина.

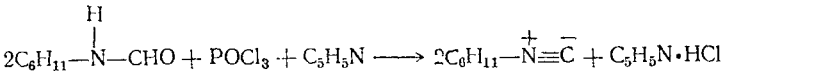


(1)



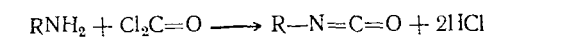
(2)

В настоящее время существуют надежные методы получения изоцианидов (Юджи, 1961) путем дегидратации соответствующих формамидов. При синтезе циклогексилизоцианида или других алифатических изоцианидов дегидратацию производят при помощи хлорокиси фосфора в пиридине:

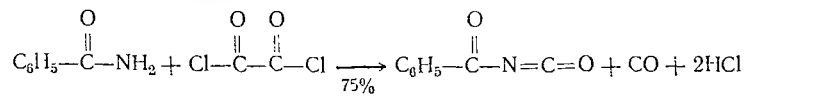


В ряду ароматических соединений лучшие результаты получаются при взаимодействии формамида с хлорокисью фосфора в присутствии *трет*-бутилата калия вместо пиридина.

Алкил- и арилизоцианаты легко получаются при действии фосгена на первичные амины:

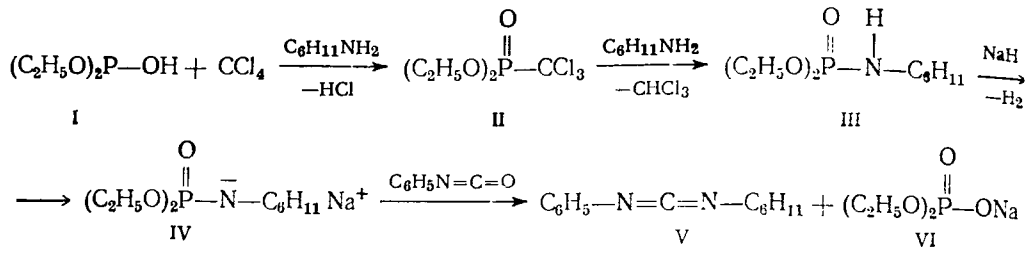


Ацилизоцианаты не могут быть приготовлены по этому методу, поскольку фосген реагирует с первичными амидами, образуя нитрилы или сложные смеси. Удобный путь синтеза ацилизоцианатов состоит в добавлении хлорангидрида щавелевой кислоты к суспензии амида в дихлорэтане с последующим кипячением реакционной смеси в течение нескольких часов (Спезиель, 1962):

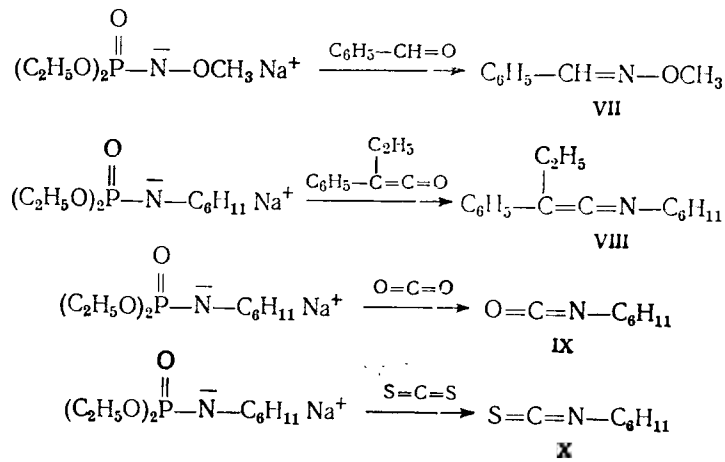


Реакция, аналогичная фосфонатной модификации реакции Виттига (том I; 13.20), используется для получения различных ненасыщенных азотсодержащих соединений (Уэдсворт, Эммонс, 1962). Необходимый реагент, например диэтиловый эфир циклогексиламида фосфорной кислоты III, получают по методу Тодда (1945) взаимодействием диэтилфосфита I с четыреххлористым углеродом и циклогексиламином. Образующийся в начале трихлорметилфосфонат II реагирует со второй молекулой амина с отщеплением хлороформа и образованием диэфира циклогексиламида фосфорной кислоты III. Обработка последнего гидридом натрия в 1,2-диметоксиэтане приводит к образованию натриевой соли диэтилового эфира амида фосфорной кислоты IV, обладающей высокой реакционной способностью. В качестве примера реакции между этой солью и карбонилсодержащими соединениями приведено ее взаимодействие с фенилизоцианатом. Выпавший осадок натриевой соли диэтилового эфира фосфорной кислоты VI отделяют и из фильтрата после перегонки

получают N-фенил-N′-циклогексилкарбодиимид V (выход 60%):

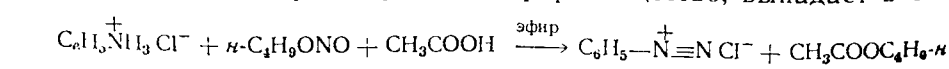


Этим методом были синтезированы: О-метилбензальдоксим VII, фенилэтилкетенциклогексилимид VIII, циклогексилизоцианат IX и циклогексилизотиоцианат X:



СОЛИ ДИАЗОНИЯ

21.21 **Диазотирование.** — Соли диазония типа $ArN_2^+Cl^-$ были открыты Гриссом[1]. Эти соли были названы так вследствие того, что в их молекуле имеется два атома азота и по аналогии с соединениями аммония. Хлористый фенилдиазоний $C_6H_5N_2^+Cl^-$, продукт взаимодействия солянокислого анилина и азотистой кислоты при 0 °С в присутствии избытка соляной кислоты, представляет собой ионизированную соль, хорошо растворимую в воде и нерастворимую в эфире и других органических растворителях. В водном растворе хлористый фенилдиазоний полностью диссоциирован. В совершенно сухом твердом кристаллическом виде он очень чувствителен к удару, а при слабом нагревании взрывает с большой силой. Для получения твердого соединения в качестве источника азотистой кислоты применяют смесь органического нитрита и органической кислоты в эфире. При этом соль диазония, как единственное нерастворимое в эфире вещество, выпадает в осадок.



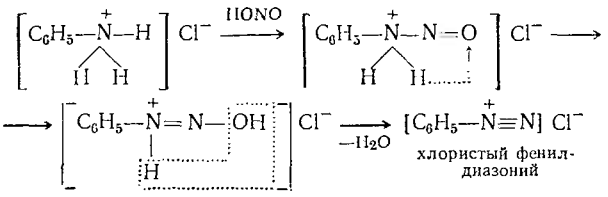
Продукт реакции чрезвычайно неустойчив и требует осторожного обращения. Однако для проведения почти всех реакций с участием соли

[1] Петер Грисс (1829—1888); родился в Кирххосбахе (Германия); был ассистентом Гофмана в Лондоне; работал химиком на пивоваренном заводе в Англии. Лит: Ber. 24 (3), 1007 (1891).

диазония нет необходимости выделять соли в твердом виде, так как эти реакции с успехом осуществимы и со свежеприготовленными водными растворами. Получение таких растворов (или диазотирование аминов) проводят следующим образом. Амин растворяют в воде, содержащей три эквивалента соляной кислоты (если это требуется, то при нагревании), и раствор хорошо охлаждают на льду; при этом гидрохлорид амина обычно кристаллизуется. Затем, поддерживая температуру 0—5 °С, постепенно приливают небольшими порциями водный раствор нитрита натрия до тех пор, пока проба реакционной смеси, взятая через 5 *мин* после добавления нитрита, не даст положительной реакции с иодкрахмальной бумагой, что свидетельствует о наличии избытка азотистой кислоты. Гидрохлорид амина во время процесса диазотирования растворяется, образуя прозрачный раствор гораздо лучше растворимой соли диазония. Один эквивалент соляной кислоты связывается с амином, образуя анион, второй реагирует с нитритом натрия, выделяя азотистую кислоту, а третий поддерживает кислотность, необходимую для стабилизации соли диазония, предотвращая вторичные превращения. Суммарный процесс диазотирования может быть изображен следующим образом:

$$ArNH_2 + 3HCl + NaNO_2 \xrightarrow{\text{в воде; } 0\,^\circ C} ArN_2^+ Cl^- + NaCl + HCl + 2H_2O$$

Высказано предположение, что промежуточным продуктом этой реакции является N-нитрозосоединение — конечный продукт взаимодействия азотистой кислоты с вторичными аминами:



Это предположение было подтверждено Хьюзом и Инголдом (1958), которые нашли, что порядок реакции зависит от концентрации кислоты. Так, при высокой концентрации кислоты скорость реакции v отвечает реакции третьего порядка

$$v = k_3 [H^+] [HNO_2] [ArNH_2]$$

В этом случае считают, что процесс протекает через стадии 1—3:

$$H^+ + HNO_2 \xrightarrow[\text{быстро}]{} H_2^+NO_2 \qquad (1)$$

$$H_2^+NO_2 + ArNH_2 \xrightarrow[\text{медленно}]{} ArNHNO + H^+ + H_2O \qquad (2)$$

$$ArNHNO \xrightarrow[\text{быстро}]{} ArN{=}NOH \xrightarrow[\text{быстро}]{} ArN^+{\equiv}N + OH^- \qquad (3)$$

При низкой концентрации минеральной кислоты нитрозирующим агентом является азотистый ангидрид, образующийся из азотистой кислоты на стадии 4, определяющей скорость общей реакции:

$$2HNO_2 \underset{}{\overset{\text{медленно}}{\rightleftharpoons}} N_2O_3 + H_2O \qquad (4)$$

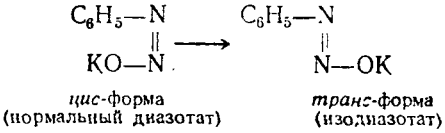
$$N_2O_3 + ArNH_2 \xrightarrow[\text{быстро}]{} ArNHNO + HNO_2 \qquad (5)$$

При добавлении щелочи к хорошо охлажденному раствору хлористого фенилдиазония он сначала превращается в гидроокись четвертичного аммониевого основания $[C_6H_5—\overset{+}{N}\equiv N]OH^-$, которая затем изомеризуется в фенилдиазокислоту, соединение, обладающее слабокислыми свойствами и охарактеризованное в виде солей с металлами — диазотатов:

$$[C_6H_5—\overset{+}{N}\equiv N] \xrightleftharpoons{OH^-} \underset{\text{фенилдиазокислота (фенилдиазогидрат)}}{C_6H_5—N=N—OH} \xrightleftharpoons{KOH} \underset{\text{фенилдиазотат калия}}{C_6H_5—N=N—OK}$$

Арилдиазокислоты, называемые также диазогидратами, сходны по строению и силе кислотности с азотистой кислотой. Они не выделены в кристаллическом виде, так как подкисление щелочных растворов даже уксусной кислотой приводит к смещению равновесия в обратную сторону и снова образуется соль диазония.

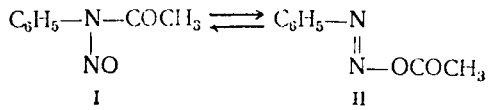
Арилдиазотаты калия были получены в кристаллическом виде из концентрированных щелочных растворов и очищены осаждением из спиртового раствора эфиром. Они были выделены Ганчем в двух формах и охарактеризованы им как геометрические изомеры *син*(*цис*-) и *анти*(*транс*-):



цис-форма (нормальный диазотат) — *транс*-форма (изодиазотат)

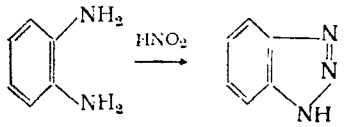
Образующаяся вначале нормальная форма фенилдиазотата калия неустойчива, более реакционноспособна и обладает бóльшим запасом энергии, чем изо-форма (*транс*-), в которую она довольно быстро перегруппировывается в твердом виде или в растворе. Так, свежеприготовленный фенилдиазотат калия, полученный подщелачиванием раствора хлористого фенилдиазония, находится главным образом в виде *цис*-формы, при стоянии раствора он переходит в *транс*-форму.

При исследовании перегруппировки нитрозолактамов в циклические диазоэфиры (см. 15.33) Хьюсген установил, что фенилдиазоацетат, образующийся из N-нитрозоацетанилида I в результате миграции ацильной группы обладает *транс*-конфигурацией II:



I II

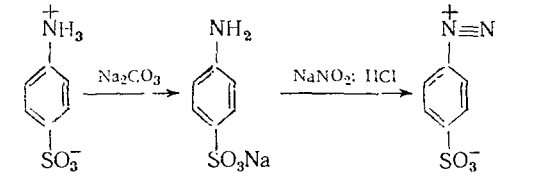
Амины, обладающие слабой основностью, например 2,4-динитро-1-нафтиламин, диазотируются быстро и нацело по методу Ходжсона[1] (1933), заключающемуся в прибавлении амина в растворе уксусной кислоты к охлажденному раствору нитрита натрия в концентрированной серной кислоте. Этот способ находит широкое применение. Так, обе аминогруппы *о*-, *м*- и *п*-фенилендиаминов легко диазотируются именно этим методом, а не обычным путем. Взаимодействие водного раствора о-фенилендиамина с азотистой кислотой приводит к бензтриазолу:



[1] Г. Ходжсон; родился в 1883 г. в Бредфорде (Англия); доктор философии Гейдельбергского университета.

п-Фенилендиамин в этих условиях окисляется до хинондиимина.

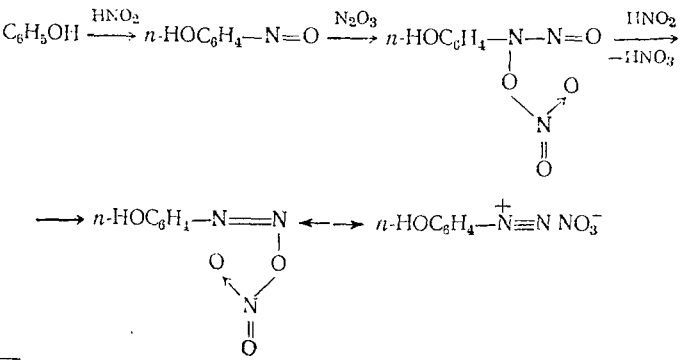
Большинство ароматических первичных аминов можно диазотировать в водном растворе. Обычно получается прозрачный раствор соли диазония. Это характерно даже для тех аминов, исходная соль которых плохо растворима в воде. Однако иногда соль диазония выкристаллизовывается. Так происходит в случае диазотирования сульфаниловой кислоты, что объясняется образованием внутренней соли. Сульфаниловую кислоту растворяют в воде в виде натриевой соли, затем добавляют требуемое количество нитрита натрия и раствор выливают в смесь льда и соляной кислоты. Азотистая кислота и биполярная сульфаниловая кислота выделяются одновременно в свободном виде; после взаимодействия в течение нескольких секунд выпадает биполярная соль диазония:



сульфаниловая кислота — натриевая соль сульфаниловой кислоты — *п*-диазобензолсульфокислота

Нередко значительные трудности представляет диазотирование слабо основных аминов, в частности полинитроаминов, таких, как пикрамид. Однако для диазотирования соединений такого типа разработаны и с успехом применяются специальные методы: реакцию проводят в смеси концентрированной серной и уксусной кислот или в одной только концентрированной серной кислоте. Другим ограничивающим фактором реакции диазотирования является способность азотистой кислоты окислять такие лабильные соединения, как *о*- и *п*-аминофенолы. Однако во многих случаях в присутствии солей цинка или меди окисление не происходит.

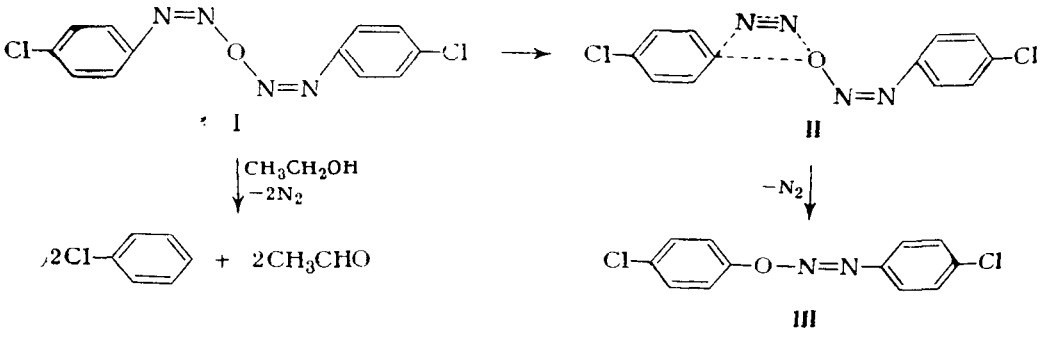
Фенолы и третичные амины могут быть превращены непосредственно в *п*- или *о*-диазониевые соли при использовании водно-ацетоновых растворов, большого избытка нитрита натрия и незначительного избытка соляной кислоты. По данным Теддера[1] (1959), избыток нитрита действует как буфер и поддерживает pH в пределах 3—4. Сначала образуется нитрозопроизводное, по-видимому, на следующей стадии в реакцию вступает азотистый ангидрид:



[1] Дж. М. Теддер; родился в 1926 г. в Лондоне (Англия); доктор философии Бирмингемского университета.

Влияние заместителей такое же, как и при обычном электрофильном замещении. Выходы очень высоки, кроме тех случаев, когда в бензольном кольце присутствуют дезактивирующие группы, препятствующие направляющему влиянию гидроксильной группы (*п*-хлорфенол, *м*-нитрофенол). Поскольку нитрозонафтолы устойчивы в форме хиноноксимов, они получаются с хорошим выходом и не реагируют дальше с образованием солей диазония. *п*-Крезол превращается в соль диазония с 77%-ным выходом, однако в присутствии ионов меди, связывающих промежуточное нитрозосоединение в виде хелата, соли диазония не образуются. Мезитилен может быть превращен в соответствующую соль диазония взаимодействием с азотистой кислотой в растворе концентрированной серной кислоты; по-видимому, в данном случае реагентом является ион нитрозония ^{+}NO. Соединения, дезактивированные наличием в них нитрогруппы, например *п*-нитроанизол, легко реагируют с азотистой кислотой в концентрированной серной кислоте в присутствии следов ионов ртути, влияние которых, по-видимому, связано с первоначальным меркурированием. В сернокислом растворе, окрашенном в темный красно-коричневый цвет, соль диазония отсутствует; она образуется только после того, как реакционную смесь выливают в воду. При выливании реакционного раствора в сульфаминовую кислоту получается исходный *п*-нитроанизол с выходом 88%.

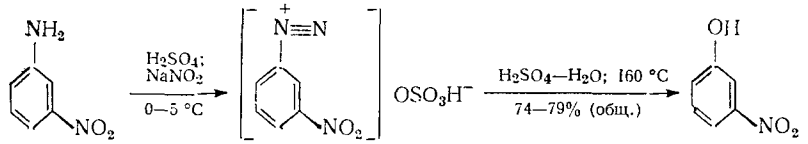
21.22 Диазоангидриды. — Бамбергер (1896) нашел, что соли диазониев или соли нормальных диазотатов в интервале pH 5,5—7,5 превращаются в водонерастворимые, сильно взрывчатые ангидриды желтого цвета, которые, как было установлено позднее (Кауфман, 1960), имеют строение $ArN{=}N{-}O{-}N{=}NAr$. Диазоангидрид I, полученный из *п*-хлоранилина, можно хранить в течение месяца при 0 °С, но при комнатной температуре он взрывает, причем количественно выделяется 1 *моль* азота и образуется стойкий диазоэфир III. Если *цис*-конфигурация нормального диазотата при превращении в диазоангидрид сохраняется, то оба —N=N— звена диазоангидрида также должны быть в *цис*-конфигурации I и разложение в таком случае представляет собой *цис*-элиминирование, связанное с возникновением циклического переходного состояния II. Под действием этилового спирта диазоангидрид расщепляется при комнатной температуре, превращаясь в хлорбензол с выделением азота и образованием ацетальдегида:



21.23 Гидролиз с образованием фенолов. — Если водный раствор соли диазония сильно подкислить серной кислотой и нагреть до температуры кипения, то происходит выделение азота и диазосоединение превращается в соответствующий фенол:

$$[ArN\equiv N]\,Cl^- + HOH \longrightarrow ArOH + N_2 + HCl$$

Обычно применяют 40—50%-ную серную кислоту, чтобы достичь достаточно высокой температуры кипения для ускорения процесса гидролиза. Более концентрированная кислота может оказать разрушающее действие на нестойкие оксисоединения. Неочищенный продукт реакции часто сильно окрашен вследствие загрязнения азосоединениями, почти всегда образующимися в качестве побочных продуктов. Очистка продукта легко осуществима экстрагированием щелочью или перегонкой с водяным паром. После этого получают чистый фенол с довольно хорошим выходом. Поскольку выделения соли диазония не требуется, то введение гидроксильной группы в ароматическое соединение может быть проведено путем нитрования, восстановления в амин и диазотирования в водной среде с последующим гидролизом в том же растворе. В общем процесс более сложен, чем сульфирование и щелочная плавка, и выходы обычно ниже. В тех случаях, когда другие методы получения фенолов неприменимы, используют способ с переходом через диазосоединения. Так, *м*-нитрофенол не может быть получен щелочной плавкой сульфоната из-за чувствительности нитросоединений к щелочи, и его готовят гидролизом соответствующего диазосоединения.



о- и *п*-Хлорфенолы тоже получают гидролизом соответствующих диазотированных аминов, так как соединения, содержащие в ядре атомы галоида, не стойки к действию щелочей при повышенных температурах, требующихся для щелочной плавки сульфонатов.

Разложение соли диазония в воде представляет собой мономолекулярную реакцию; как полагают, оно протекает по механизму S_N1 с образованием фенил-катиона (Льюис[1], 1958):

$$C_6H_5{-}\overset{+}{N}{\equiv}N \xrightarrow[\text{медленно}]{} C_6H_5^+ + N_2$$

$$C_6H_5^+ + H_2O \xrightarrow[\text{быстро}]{} C_6H_5OH + H^+$$

Этот катион является чрезвычайно реакционноспособным, его взаимодействие с любым нуклеофильным реагентом, присутствующим в растворе, может наряду с фенолом привести к образованию новых соединений. Так, продуктами разложения в водном метиловом спирте являются фенол и его метиловый эфир — анизол; действие на катион иона хлора приводит к хлорбензолу, и поэтому соляная кислота менее пригодна для гидролиза солей диазония, чем серная кислота.

21.24 Реакция Зандмейера[2]. — Если водный раствор хлористого фенилдиазония обработать при нагревании иодистым калием (1 *экв*), то находящийся в равновесной смеси иодистый фенилдиазоний

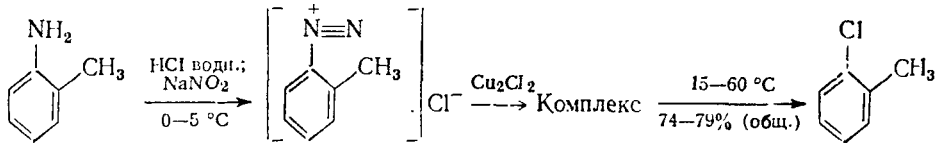
[1] Эдвард С. Льюис; родился в 1920 г. в Беркли (Калифорния, США); доктор философии Гарвардского университета (ученик Бартлетта).

[2] Траугот Зандмейер (1854—1922); родился в Веттингене (Швейцария); ассистент В. Мейера и Ганча; работал в фирме Гейги, Базель.

разлагается с выделением азота и образованием иодбензола. Выход иодбензола довольно высок.

$$C_6H_5NH_2 \xrightarrow[5\ ^\circ C]{HCl\ водн.;\ NaNO_2} [C_6H_5{-}\overset{+}{N}{\equiv}N]\,Cl^- \xrightarrow[74-76\%\ (общ.)]{KI;\ 95\ ^\circ C} C_6H_5I + N_2 + KCl$$

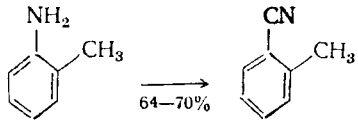
Этим путем ни хлор-, ни бромбензол получить с хорошим выходом невозможно, однако Зандмейер (1884) обнаружил, что замена диазогруппы на галоид в значительной степени катализируется солями закиси меди, и разработал практически ценный препаративный метод, широко применимый, но требующий в каждом отдельном случае некоторого уточнения условий реакции. Данный метод получил название реакции замещения по Зандмейеру. Получение хлористых арилов по этому способу проводят следующим образом. Амин, растворенный в соляной кислоте, диазотируют при 0—5 °С нитритом натрия и добавляют затем раствор однохлористой меди (1 *экв*) в соляной кислоте. Выделяется коричневый труднорастворимый комплекс, состоящий из соли диазония и однохлористой меди. При нагревании суспензии этого комплексного соединения оно разлагается с выделением азота; осадок постепенно исчезает, и отделяется маслянистый слой, содержащий галоидный арил:



о-хлортолуол

Хотя сырая реакционная смесь обычно сильно окрашена, отделение галоидпроизводного от побочных продуктов и неорганических солей может быть легко проведено перегонкой с водяным паром. *о*- и *п*-Хлорбензолы получаются с хорошим выходом. Метод применим также и для получения *м*-нитрохлорбензола, свободного от других изомеров (выход 68—71%), поскольку чистый *м*-нитроанилин в настоящее время легко доступен. Для получения бромпроизводных по реакции Зандмейера амины диазотируют в сернокислом растворе и образовавшийся сульфат арилдиазония обрабатывают раствором однобромистой меди в избытке бромистоводородной кислоты; полученный комплекс разлагают при нагревании. Выход *п*-бромтолуола, приготовленного этим способом из *п*-толуидина, составляет 70—73%; так же легко из *о*-хлоранилина получают и *о*-хлорбромбензол.

Реакция Зандмейера может быть использована и для синтеза нитрилов, которые образуются при взаимодействии соответствующей соли диазония (0—5 °С) с раствором цианистой меди в избытке цианистого калия [$Cu_2(CN)_2$+KCN; 50 °С], как показано на примере *о*-толунитрила:



о-толуидин — *о*-толунитрил (т. кип. 205 °С)

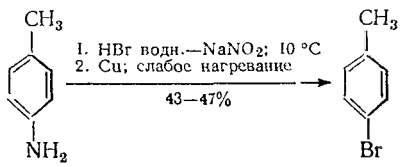
С таким же выходом *п*-толуидин превращается в *п*-толунитрил (т. пл. 29 °С, т. кип. 218 °С).

Прекрасные выходы дает сочетание реакции Зандмейера с методом Ходжсона (см. 21.21). Раствор соли диазония в ацетоне с серной кис-

лотой выливают в раствор однохлористой меди в концентрированной серной кислоте. Разложение наступает немедленно, и галоидпроизводное осаждается в чистом виде; выход 80%. В качестве примера можно указать на превращение фенилендиаминов в соответствующие дихлориды.

В приведенных выше примерах требуются эквимолекулярные количества закисной соли меди, по-видимому, из-за образования промежуточного молекулярного комплекса. Строение этого комплекса неизвестно, полагают, что реакция протекает по радикальному механизму.

Гаттерман (1890) нашел, что свежеосажденный медный порошок, получаемый действием цинковой пыли на раствор сульфата меди, может заменить соль закиси меди в качестве ускорителя реакции замещения и действует в каталитических количествах при температурах более низких, чем это требуется по методу Зандмейера:



Способ Гаттермана проще. Однако выходы хотя в некоторых случаях и достаточно высоки, но никогда не превышают получающихся по методу Зандмейера, а иногда бывают и ниже. В тех случаях, когда соли закиси меди почему-либо недоступны, применяют способ Гаттермана. Так, например, сульфат фенилдиазония превращается под действием двуокиси серы и порошка меди с хорошим выходом в бензолсульфиновую кислоту. Взаимодействие с цианистым калием и медью приводит с низким выходом к изоцианату C_6H_5NCO (выход 20%).

Дальнейшей модификацией реакции Зандмейера является получение арилтиоцианатов, или роданидов ArSCN, взаимодействием солей диазония с роданистой медью.

В некоторых случаях реакция замещения может быть проведена и с другими катализаторами, помимо меди и ее солей, и даже в отсутствие катализатора, как, например, реакция

$$C_6H_5N_2^+ I^- \longrightarrow C_6H_5I + N_2$$

Замещение на сульфгидрильную группу —SH, остаток тиогликолевой кислоты $—SCH_2COOH$ и на азидную группу $—N_3$ проводят в отсутствие катализатора при помощи KSH, $HSCH_2COOH$ и NaN_3 соответственно.

Описано также несколько способов превращения солей диазония в нитросоединения. Один из них состоит в действии нитритом натрия в присутствии свежеосажденной закиси меди. По другому способу нитросоединения получают следующим образом. Твердую борную кислоту перемешивают с 50%-ной фтористоводородной кислотой в медном, свинцовом или посеребренном сосуде; к полученному раствору борофтористоводородной кислоты добавляют *п*-нитроанилин, после чего образующийся раствор приливают по каплям к водному раствору нитрита натрия. Выпавший осадок тетрафторбората диазония, промытый последовательно водой, спиртом и эфиром, медленно прибавляют к перемешиваемой суспензии порошкообразной меди в водном растворе нитрита

натрия. Происходит сильное вспенивание реакционной массы, и отделяется *n*-динитробензол, который извлекают бензолом (Старки, 1937).

$$n\text{-}NO_2C_6H_4\text{—}\overset{+}{N}\equiv N\ Cl^- \xrightarrow{HBF_4} [n\text{-}NO_2C_6H_4\text{—}\overset{+}{N}\equiv N]\ BF_4^- \xrightarrow[67\text{—}82\%]{NaNO_2\ (Cu)} n\text{-}NO_2C_6H_4NO_2$$

Разложение кобальтинитритов различных арилдиазониев холодным раствором нитрита натрия в присутствии закиси меди и сульфата меди также приводит к соответствующим нитросоединениям (Ходжсон и Марсден, 1944):

$$(ArN_2^+)_3Co^{3-}(NO_2)_6 \xrightarrow[60\%]{NaNO_2;\ Cu_2O} 3ArNO_2$$

Хлористый *о*-нитрофенилдиазоний при действии на него нитрита натрия и бикарбоната натрия превращается в *о*-динитробензол с выходом до 90%.

Одним из сотрудников Ходжсона недавно опубликован усовершенствованный метод получения *о*- и *n*-динитробензолов (Уорд, 1960).

21.25 Реакция Шимана. — Ароматические монофторпроизводные могут быть получены непосредственно фторированием по методу, предложенному Шиманом (1927). Первой стадией этой реакции является получение тетрафторбората диазония путем диазотирования ариламинов в водной тетрафторборной кислоте. Выпавший осадок тетрафторбората диазония отделяют, сушат и с перерывами нагревают на голом пламени; при этом он спокойно разлагается с выделением азота и фтористого бора и образованием фтористого арила:

$$Ar\overset{+}{N}H_3\ BF_4^- + HNO_2 \longrightarrow [Ar\text{—}\overset{+}{N}\equiv N]\ BF_4^- + 2H_2O$$

$$[Ar\text{—}\overset{+}{N}\equiv N]\ BF_4^- \xrightarrow{\text{нагревание}} ArF + BF_3 + N_2$$

Фторбензол получают таким способом с выходом 51—57%.

По другому способу (Ваннагат, 1955) тетрафторбораты разных арилдиазониев получают взаимодействием соответствующих аминов с нитрозотетрафторборатом:

$$ArNH_2 + NO^+BF_4^- \longrightarrow [Ar\text{—}\overset{+}{N}\equiv N]\ BF_4^- + H_2O$$

Нитрозотетрафторборат может быть получен по реакции:

$$N_2O_3 + 2H^+BF_4^- \longrightarrow 2NO^+\ BF_4^- + H_2O$$

По способу Ола (1961) тетрагалоидбораты диазония получают, добавляя к раствору хлористого нитрозила в смеси хлороформа и петролейного эфира при —18 °С раствор ароматического амина в хлороформе. Собирают выпавший белый осадок соли арилдиазония (соединение стабильно при хранении в петролейном эфире при температуре ниже 0 °С). Полученную соль диазония суспендируют в смеси хлороформа и петролейного эфира и к суспензии при перемешивании и —18 °С добавляют треххлористый бор. Выпадает беловатый осадок тетрагалоидбората арилдиазония, который отделяют:

$$ArNH_2 + NOCl \longrightarrow ArN_2^+\ Cl^- + H_2O$$

$$ArN_2^+\ Cl^- + BCl_3 \longrightarrow ArN_2^+\ BCl_4^-$$

Эти соли при нагревании часто разлагаются со взрывом, процесс удается регулировать, используя инертный растворитель — лигроин

(т. кип. 110—115 °С). Выход соответствующих хлор- и бром-производных составляет 80—90%.

Первоначальный метод Шимана значительно усовершенствован применением гексафторфосфорной кислоты вместо треххлористого бора, что приводит к образованию соответствующего гексафторфосфата диазония, который затем разлагается до фторарила (Резерфорд, 1961):

$$o\text{-HOOCC}_6\text{H}_4\text{N}_2^+\,\text{Cl}^- + \text{HPF}_6 \xrightarrow[79\%]{} o\text{-HOOCC}_6\text{H}_4\text{N}_2^+\,\text{PF}_6^- + \text{HCl}$$

$$o\text{-HOOCC}_6\text{H}_4\text{N}_2^+\,\text{PF}_6^- \xrightarrow[78\%]{129\ ^\circ\text{C}} o\text{-HOOCC}_6\text{H}_4\text{F} + \text{N}_2 + \text{PF}_5$$

Гексафторфосфаты менее растворимы, чем фторбораты, и поэтому могут быть получены с лучшим выходом. Кроме того, их можно тщательно отмыть водой от примесей. Гексафторфосфаты имеют четкие температуры разложения. В приведенном примере общий выход о-фторбензойной кислоты составляет 61%, в то время как по способу Шимана выход ее составляет лишь 9%. По способу, описанному Резерфордом и Редмондом (1961), *о*-броманилин превращают в гексафторфосфат *о*-бромфенилдиазония (выход 95—97%), из которого *о*-бромфторбензол получается с выходом 73,5—75,5%.

21.26 Реакция Барта. — Введение остатка мышьяковой кислоты $-\text{AsO}_3\text{H}$ достигается разложением соли диазония арсенитом натрия в присутствии соли меди (Барт, 1912). Применение углекислого натрия в качестве буфера повышает выход ариларсиновой кислоты:

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2^+\,\text{Cl}^- + \text{Na}_3\text{AsO}_3 \xrightarrow[-\text{NaCl};\ -\text{N}_2]{\text{CuSO}_4(\text{Na}_2\text{CO}_3)} \text{C}_6\text{H}_5\text{AsO}_3\text{Na}_2 \xrightarrow[83\%]{\text{HCl}} \underset{\text{фениларсиновая кислота}}{\text{C}_6\text{H}_5\text{AsO}_3\text{H}_2}$$

По измененному способу суспензию тетрафторбората арилдиазония прибавляют к раствору метаарсенита натрия в присутствии каталитического количества хлористой меди (Хартунг[1], 1942):

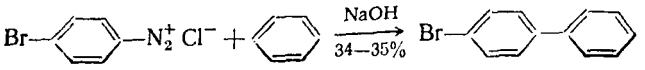
$$\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2^+\,\text{BF}_4^- + \text{NaAsO}_2 + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{Cu}_2\text{Cl}_2} \text{C}_6\text{H}_5\text{AsO}_3\text{H}_2 + \text{NaF} + \text{N}_2 + \text{BF}_3$$

п-Нитрофениларсиновая кислота получается таким путем с 79%-ным выходом, а по первому способу с выходом 45%.

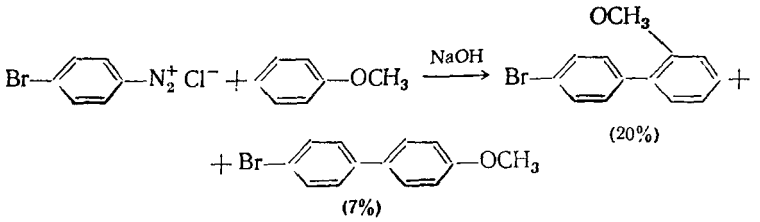
21.27 Замена диазогруппы на арилы. — Один из способов конденсации двух арильных радикалов с образованием производных дифенила известен под названием реакции Гомберга (Гомберг, Бахман, 1924). По одной из методик к соли арилдиазония (например, *п*-бромфенилдиазония), полученной диазотированием соответствующего амина, прибавляют большой избыток жидкого ароматического соединения, такого, как бензол или анизол, а затем к полученной двухфазной смеси приливают по каплям при энергичном перемешивании раствор едкого натра. Образующаяся *цис*-арилдиазокислота переходит в органический слой, в котором и происходит образование диарила, причем азот полностью выделяется в течение приблизительно 12 *ч*. При перегонке реакционной смеси с водяным паром удаляется избыток непрореагировавшего арильного компонента и выделяются производные дифенила.

[1] Вальтер Хартунг (1895—1961); родился в Уэлкоме (штат Миннесота, США); доктор философии Висконсинского университета (ученик Адкинса).

Взаимодействие *п*-бромфенилдиазония с бензолом приводит по этой реакции к образованию *п*-бромдифенила

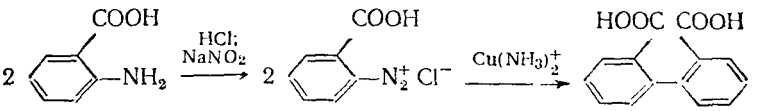


а взаимодействие с анизолом приводит к получению смеси 2-метокси- и 4-метокси-4′-бромдифенилов:



Как видно, выходы довольно низкие, но эта реакция является единственным способом синтеза дифенилов с разными заместителями в ядрах. Обычное ориентирующее влияние заместителей здесь нарушается, так как и нитробензол, и бромбензол замещаются в *орто*- и в *пара*-положения. Таким образом, реакция Гомберга протекает аналогично гомолитическому замещению (см. 17.10) и, по-видимому, по радикальному механизму.

Другой метод, описанный в краткой статье Форлендера и Ф. Мейера (1902), а затем разработанный Аткинсоном[1] (1940), можно иллюстрировать на примере получения дифеновой кислоты, исходя из антраниловой кислоты, путем постепенного добавления раствора соли диазония к раствору аммиачной закиси меди, приготовленной восстановлением сульфата меди в аммиаке с помощью гидроксиламина:



Дифеновая кислота плавится при 229 °С, $pK_{к1}$ ~3,3; диметиловый эфир ее плавится при 74 °С.

Восстановительная конденсация с другими аминами протекает по этому методу менее удовлетворительно и приводит к образованию следующих побочных продуктов: ArN=NAr, ArOAr, ArNHAr, ArCl, ArOH. В случае *о*-нитроанилина соответствующий диарил вообще не был обнаружен, а выход азосоединения доходил до 30%. Однако *м*-нитроанилин превращается в 3,3′-динитродифенил с выходом 45%.

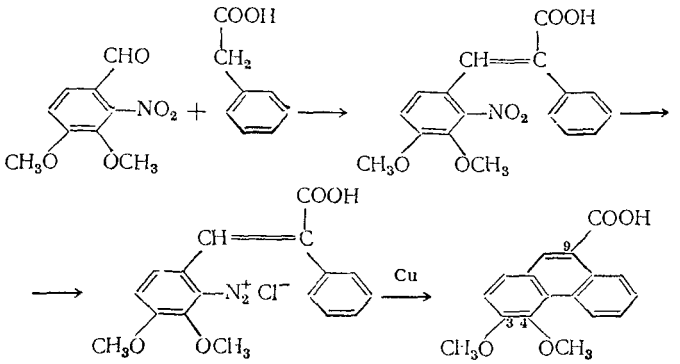
Реакция замещения диазогруппы на арил находит успешное применение в открытом Пшорром[2] (1896) общем методе синтеза производных фенантрена. При конденсации *о*-нитробензальдегида с фенилацетатом натрия (или его производными) и уксусным ангидридом по Перкину образуется главным образом *цис*-α-фенил-*о*-нитрокоричная кислота. Последнюю превращают в амин, а затем в диазониевую соль, которая под каталитическим действием порошкообразной меди отщепляет азот и хлористый водород и с замыканием кольца образует фенантрен-9-карбоновую кислоту.

---

[1] Эдвард Р. Аткинсон; родился в 1912 г. в Бостоне (США); доктор философии Массачусетского технологического института (ученик Хантресса).

[2] Роберт Пшорр (1868—1930); родился в Мюнхене (Германия); доктор философии Иенского университета; работал в Берлинском университете. Лит.: Angew. Chem., **43**, 245 (1930).

Ниже в качестве примера приведен синтез 3,4-диметоксифенантрен-9-карбоновой кислоты:



Декарбоксилированием диметоксифенантренкарбоновой кислоты получают 3,4-диметоксифенантрен, идентичный продукту расщепления морфина.

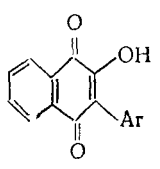
21.28 Реакция арилирования по Меервейну. — Реакция, предложенная Меервейном (1939), отличается от описанной выше конденсации арилов тем, что здесь арилированию подвергается ненасыщенное алифатическое соединение, например акриловая кислота (реакция 1), нитрил коричной кислоты (реакция 2). В конденсации могут участвовать и ароматические соединения, содержащие непредельные связи в боковой цепи, например стирол (реакция 3):

$$n\text{-}ClC_6H_4N_2^+\,Cl^- + CH_2{=}CH{-}COOH \xrightarrow{Cu^{2+}} n\text{-}ClC_6H_4{-}CH{=}CH{-}COOH + N_2 + HCl \quad (1)$$

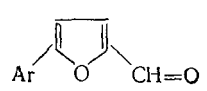
$$n\text{-}ClC_6H_4N_2^+\,Cl^- + C_6H_5{-}CH{=}CH{-}CN \xrightarrow[78\%]{Cu^{2+}} C_6H_5{-}CH{=}\underset{\displaystyle C_6H_4Cl\text{-}n}{\underset{|}{C}}{-}CN \quad (2)$$

$$C_6H_5N_2^+\,Cl^- + CH_2{=}CH{-}C_6H_5 \xrightarrow[28\%]{Cu^{2+}} C_6H_5{-}CH{=}CH{-}C_6H_5 + N_2 + HCl \quad (3)$$

Амин диазотируют обычным путем, затем добавлением ацетата натрия доводят раствор до pH = 3—4 и смешивают с раствором ненасыщенного соединения в воде, ацетоне или в другом подходящем растворителе. Наконец, добавляют дигидрат однохлористой меди (0,1 *моль*). Соль меди обычно инициирует выделение азота. Выходы сравнительно низки, но этот метод является самым удобным для получения некоторых соединений, например 2-окси-3-арил-1,4-нафтохинонов I (выход 10—20%) и 5-арилфурфуролов II (выход 50—90%):

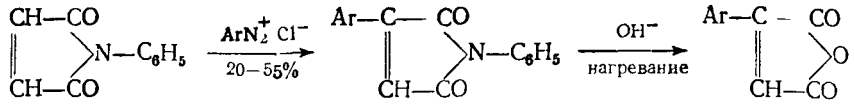


I

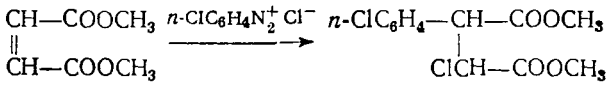


II

Арилирование N-фенилмалеинимида с последующим омылением и рециклизацией является простым способом получения ангидридов арилмалеиновой кислоты:

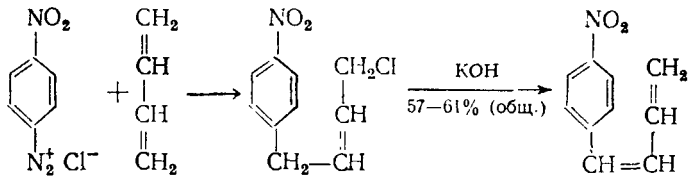


Иногда, например в случае диметиловых эфиров малеиновой и фумаровой кислот, происходит присоединение ароматического соединения по непредельным связям:



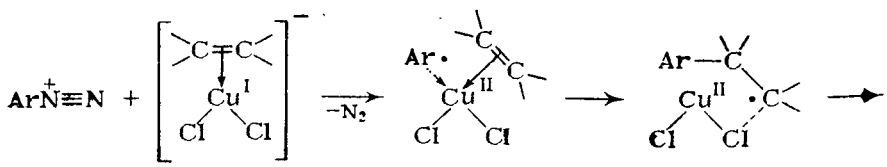
(два стереоизомера)

В общем случае электроноакцепторные группы при двойной связи олефинов и электронодонорные заместители в солях диазония облегчают реакцию Меервейна. Так, хлористый фенилдиазоний не реагирует с акриловой кислотой, в отличие от хлористого *п*-хлорфенилдиазония (см. реакцию 1). Особенно легко реагируют диены, образуя продукты 1.4-присоединения, превращающиеся после отщепления молекулы галоидоводорода в соответствующие арилдиены:



1-(*п*-нитрофенил)-бутадиен-1,3 (т. пл. 79 °С)

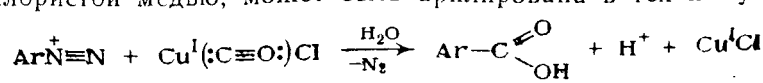
Шрауцер (1961) предположил, что π-комплекс однохлористой меди и олефина реагирует с ионом диазония с образованием арильного радикала. Реакция протекает через промежуточное состояние:



Этот механизм подтверждается тем, что однохлористая медь легко образует π-комплексы с олефинами. С другой стороны, хлорная медь эффективно связывает свободные радикалы:

$$R\cdot + CuCl_2 \longrightarrow RCl + Cu_2Cl_2$$

Окись углерода, которая, как известно, также образует комплекс с однохлористой медью, может быть арилирована в тех же условиях:

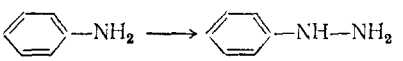


Реакция Меервейна успешно применяется для введения трехуглеродной боковой цепи в молекулу фталевой кислоты, как это показано на примере синтеза 3,4-дикарбметоксикоричной кислоты из диметилового эфира 4-аминофталевой кислоты и акрилонитрила (Раушер, 1961).

21.29 Восстановление в арилгидразины. — Восстановление соли диазония рассчитанным количеством хлористого олова при низкой температуре или, лучше, избытком сульфита натрия в горячем растворе приводит к образованию соответствующего арилгидразина. Реакция, по-видимому, проходит через стадию образования диазохлорида $C_6H_5—N=N—Cl$ или диазосульфоната $C_6H_5—N=N—SO_3Na$, которые находятся в равновесии с солью диазония:

$$[Ar—\overset{+}{N}\equiv N]\,X^- \rightleftharpoons Ar—N=N—X \xrightarrow{4H} Ar—NH—\overset{+}{N}H_3\,X^- \xrightarrow{NaOH} Ar—NH—NH_2$$

Конечный продукт может быть выделен в виде гидрохлорида или свободного основания. Удобный способ получения фенилгидразина (т. пл. 24 °С; т. кип. 243 °С; $pK_0 = 8{,}80$) состоит последовательно в диазотировании анилина в солянокислом растворе (0 °С), восстановлении сульфитом натрия (60—70 °С), обработке соляной кислотой для разрушения избытка сульфита и разложения натриевой соли сульфаминовой кислоты $C_6H_5NH—NHSO_3Na$ (100 °С) и, наконец, в выделении свободного основания при действии щелочи. Суммарное уравнение следующее:



фенилгидразин

Свежеперегнанный фенилгидразин представляет собой почти бесцветную жидкость, быстро темнеющую на воздухе из-за окисления. Гидрохлорид основания более устойчив (т. пл. 243 °С с разл.). Фенилгидразин токсичен, и при работе необходимо остерегаться, чтобы он не попадал на кожу. Фенилгидразин является специфическим реагентом на карбонильную группу.

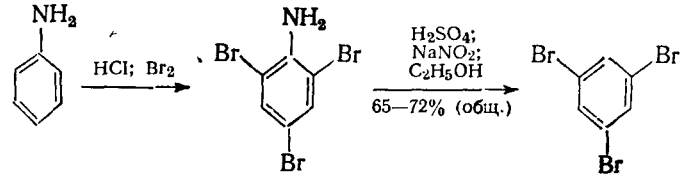
п-Нитрофенилгидразин (т. пл. 157 °С) получают восстановлением соли *п*-нитрофенилдиазония при помощи сульфита натрия, а 2,4-динитрофенилгидразин — конденсацией 2,4-динитрохлорбензола с гидразином (19.6).

21.30 Дезаминирование. — Методы восстановления солей диазония применимы также и для замены диазогруппы на водород, а следовательно, и для удаления первичных аминогрупп из ароматических соединений. Этот процесс называют реакцией дезаминирования. Первый известный экспериментальный способ, открытый Гриссом (1864), заключается в действии на соль диазония этиловым спиртом, который служит донором водорода, сам окисляясь при этом в ацетальдегид:

$$ArN_2^+\,Cl^- + CH_3CH_2OH \longrightarrow ArH + N_2 + HCl + CH_3CHO$$

Во избежание гидролиза реакционная смесь не должна содержать значительных количеств воды. Однако выделение сухой соли диазония требуется далеко не всегда. Значимость реакции дезаминирования можно показать на примере образования *симм*-трибромбензола, который невозможно получить непосредственным бромированием, поскольку пара-орто-ориентирующие атомы галоида находятся в этом соединении в мета-положении по отношению друг к другу. Необходимая ориентация может быть достигнута путем бромирования анилина благодаря сильному влиянию аминогруппы. 2,4,6-Триброманилин может быть получен

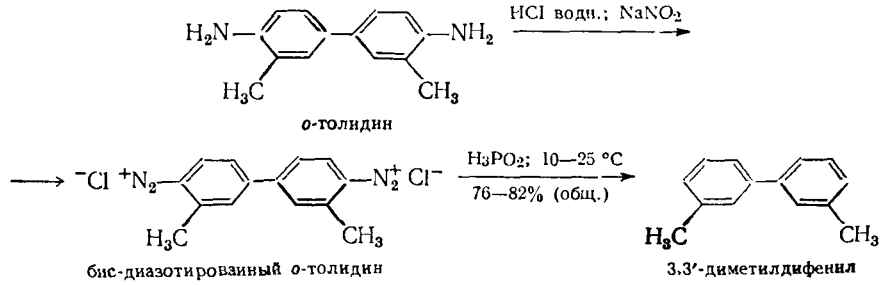
из анилина с почти количественным выходом и затем превращен в *симм*-трибромбензол восстановлением диазотированного амина этиловым спиртом. Влажный осадок трибромanилина растворяют в этиловом спирте, содержащем немного бензола, и обрабатывают сначала концентрированной серной кислотой, а затем добавляют твердый нитрит натрия. По мере образования соль диазония восстанавливается этиловым спиртом до *симм*-трибромбензола с одновременным выделением азота и ацетальдегида:



Процесс дезаминирования этиловым спиртом дает хорошие результаты в случае солей диазония, полученных из полигалоидаминов и полинитроаминов, однако с более простыми аминами значительная часть соли диазония в результате побочной реакции превращается в соответствующий простой арилэтиловый эфир:

$$ArN_2^+ Cl^- + HOC_2H_5 \longrightarrow ArOC_2H_5 + N_2 + HCl$$

Гораздо лучше и удобнее проводить восстановление соли диазония в водном растворе большим избытком фосфорноватистой кислоты H_3PO_2 (Мэй, 1902); реакция протекает на холоду, и восстановитель можно непосредственно добавлять к водному раствору диазотированного амина. Этим путем можно получать различные ароматические соединения, в том числе и такие, которые малодоступны при применении других методов. В качестве примера приведено получение 3,3′-диметилдифенила (*м*-дитолила; т. кип. 115 °С при 3 *мм рт. ст.*):



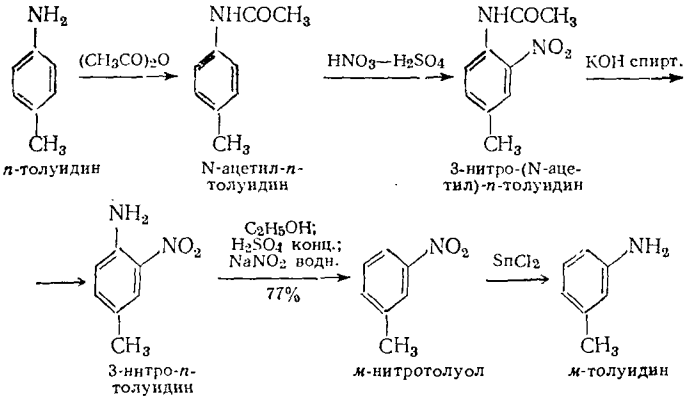
Соли диазония восстанавливаются в водном растворе и другими реагентами, например станнитом натрия (Фридлендер[1], 1899) или щелочным раствором формальдегида (Брюстер[2], 1939).

В качестве еще одного примера важного значения реакции дезаминирования в органической химии можно указать на метод получения *м*-толуидина из *п*-толуидина. Прежде всего ацетилируют аминогруппу для предохранения ее от окисления и для возможности введения заместителя в орто-положение. Затем после нитрования и деацетилирования

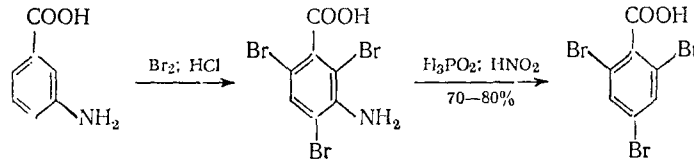
[1] Рауль Фридлендер (1857—1923); родился в Кенигсберге (Германия); ассистент Байера в Мюнхене; работал в Дармштадтском Высшем техническом училище. Лит.: Ber., **57A**, 13 (1924).

[2] Рой К. Брюстер; родился в 1892 г. в Гетри (штат Оклахома, США); доктор философии Чикагского университета (ученик Пиккара).

аминогруппу удаляют. При этом соль диазония не выделяют, а получают ее в условиях замещения аминогруппы на водород. Для этого образующийся после деацетилирования 3-нитро-*п*-толуидин (красные кристаллы; т. пл. 117 °С) суспендируют в спирте, обрабатывают концентрированной серной кислотой и после охлаждения постепенно добавляют водный раствор нитрита натрия. Последующим восстановлением *м*-нитротолуола получают желаемый *м*-толуидин:

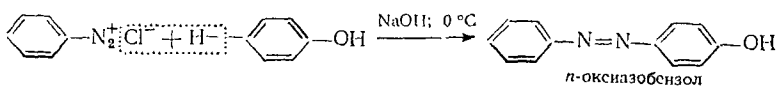


Реакция дезаминирования находит также применение в синтезе 2,4,6-трибромбензойной кислоты из *м*-нитробензойной кислоты:

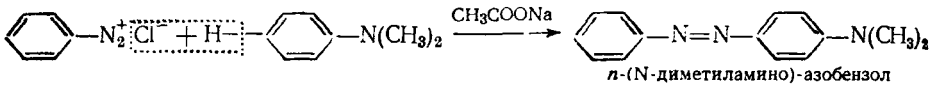


В недавно предложенном новом способе дезаминирования в неводной среде используются в качестве исходных веществ легко осаждающиеся фторбораты диазония (Гендриксон, 1961). Твердый боргидрид натрия прибавляют к сильно охлажденному раствору (или суспензии) фторбората диазония или же очень холодный раствор $NaBH_4$ в диметилформамиде добавляют к сильно охлажденному раствору фторбората диазония в этом же растворителе. Выходы продуктов дезаминирования достигают 50—75%; группы NO_2, COOH, COOR и OR при этом не затрагиваются.

21.31 Реакция сочетания. — Соли диазония легко реагируют с фенолами и ароматическими аминами с образованием ярко окрашенных азосоединений, в которых два ароматических кольца связаны между собой азогруппой —N=N—. Взаимодействие протекает довольно спокойно. Эта реакция известна под названием реакции сочетания. Так, хлористый фенилдиазоний быстро сочетается с фенолом в щелочном растворе при 0 °С, образуя оранжевый кристаллический *п*-оксиазобензол (или *п*-бензолазофенол; т. пл. 159 °С):

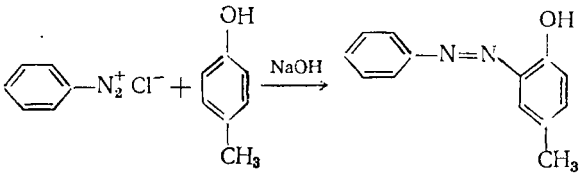


Так как соли диазония изменяются в щелочном растворе, превращаясь постепенно в *транс*-диазотаты, которые не способны вступать в реакцию сочетания, то для правильного проведения этого процесса следует раствор хлористого фенилдиазония медленно приливать при перемешивании к охлажденному щелочному раствору фенола. Щелочь берется в количестве, достаточном для нейтрализации образующихся органических и неорганических кислот и для поддержания соответствующей основности реакционной среды. Сочетание протекает настолько быстро, что возможность разрушения диазосоставляющей исключается. Аналогичным образом хлористый фенилдиазоний сочетается и с N-диметиланилином. Реакция протекает в водной среде, нейтральной или слегка подкисленной уксусной кислотой, и приводит к образованию *п*-(N-диметиламино)-азобензола (желтые кристаллы; т. пл. 117 °С):



п-(N-диметиламино)-азобензол

Приведенные примеры иллюстрируют реакцию, общую для фенолов и третичных аминов, в ароматическом кольце которых имеется незамещенный углеродный атом, находящийся в пара- или орто-положении по отношению к амино- или оксигруппе. Если выбор свободен, то сочетание происходит почти исключительно в пара-положении. Так, продукт взаимодействия хлористого фенилдиазония и фенола содержит не более 1% *о*-оксиазобензола (оранжевые кристаллы; т. пл. 83 °С); незначительное количество орто-изомера можно отделить от нелетучего пара-соединения перегонкой с водяным паром. Хотя предпочтительно идет замещение в пара-положение, все же сочетание протекает достаточно легко и в орто-положение, если пара-положение занято.



п-крезол

бензолазо-*п*-крезол (желтые кристаллы; т. пл. 108 °С)

В 1961 г. Мартин открыл новый класс окрашенных соединений, примером которых может служить ярко-красное соединение, легко получаемое взаимодействием N,N-диметиланилина в диметилформамиде с 3-хлор-2-цианмалеинимидом. Реакция протекает с отщеплением молекулы хлористого водорода и приводит к *п*-(2-циан-3-малеинимидил)-N,N-диметиланилину.

Процесс сочетания протекает очень эффективно с быстрым образованием ярко окрашенных продуктов из бесцветных реагентов. По склонности к образованию главным образом пара-замещенных соединений и быстроте взаимодействия в водном растворе даже при 0 °С реакцию сочетания можно сравнить с С-нитрозированием азотистой кислотой. Обе реакции специфичны для аминов и фенолов и обусловлены сильным ориентирующим влиянием амино- и оксигрупп. При изучении кинетики процесса сочетания в растворах разной кислотности было установлено, что одним из реагирующих компонентов всегда является электрофильный ион диазония, а другим компонентом при сочетании с аминами

является неионизированный амин

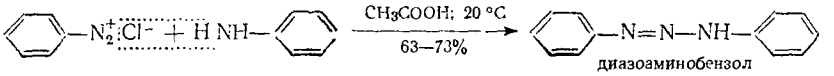
$$ArN_2^+ + C_6H_5N(CH_3)_2$$

при сочетании с фенолами — феноксн-ион (Бартлетт, 1941)

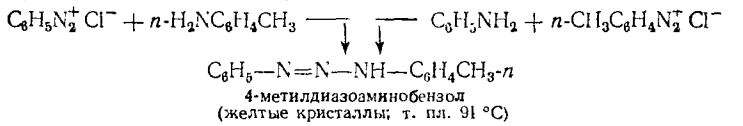
$$ArN_2^+ + C_6H_5O^-$$

Скорость реакции сочетания с аминами в интервале pH 2—6 возрастает с понижением кислотности до тех пор, пока концентрация свободного амина не достигнет максимума. При сочетании с фенолами при изменении pH в интервале 5—8 скорость реакции, наоборот, возрастает с повышением pH, поскольку образуется большее количество способного к реакциям феноксн-иона. Такое объяснение не только согласуется с общим представлением о других реакциях замещения в ароматическом ряду, но и подкрепляет его. В данном случае замещающей группой является истинный катион. То, что он сильнее притягивается к феноксн-иону, чем к фенолу, является следствием резонанса и индукционного эффекта отрицательно заряженного атома кислорода, что приводит к повышению электронной плотности в орто- и пара-положениях ароматического кольца. Положительный заряд атома азота в солях аминов должен давать противоположный эффект, и поэтому амины сочетаются в свободном виде.

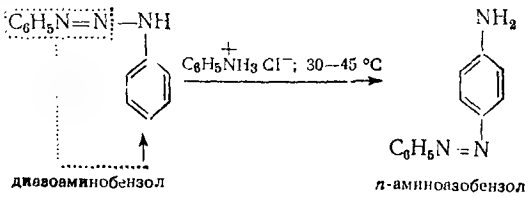
Подобно тому как у первичных и вторичных аминов воздействию азотистой кислоты быстрее подвергается аминогруппа, чем ядро, так и реакция между аминами и солями диазония протекает обычно с образованием N-замещенных продуктов, известных под названием диазоаминосоединений. Так, конденсация хлористого фенилдиазония с анилином приводит к диазоаминобензолу (желтые кристаллы; т. пл. 98 °С):



Реакцию проводят следующим образом. Готовят раствор 2 *экв* анилина в 3 *экв* соляной кислоты, к которому затем добавляют 1 *экв* нитрита натрия и 2 *экв* ацетата натрия. Атом водорода в системе —N=N—NH— активирован и, по-видимому, достаточно подвижен, поскольку одно и то же соединение образуется при конденсации как хлористого фенилдиазония с *п*-толуидином, так и хлористого *п*-толилдиазония с анилином. Продукт реакции, по-видимому, имеет строение, отвечающее приведенной ниже формуле:

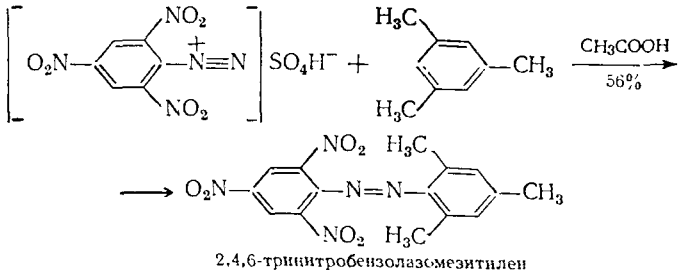


Как и N-нитрозамины, диазоаминосоединения перегруппировываются под влиянием кислотных катализаторов в соответствующие аминоазопроизводные с миграцией арилазогруппы в пара-положение бензольного кольца. Так, диазоаминобензол превращается в *п*-аминоазобензол (желтые кристаллы; т. пл. 126 °С) — соединение, которое должно было бы получиться при обычном сочетании исходных продуктов:



Эта перегруппировка протекает под влиянием минеральных кислот при комнатной температуре очень медленно, но может быть ускорена слабым нагреванием в присутствии гидрохлорида амина, часто с применением избытка свободного амина как растворителя. Экспериментально установлено, что данная перегруппировка фактически заключается в расщеплении диазоаминосоединений под влиянием кислотного катализатора на соль соответствующего диазония и амины, которые затем снова сочетаются, но с замещением по кольцу. Вторичные амины, например N-метиланилин, реагируют таким же путем, образуя сначала N-замещенные арилдиазоаминосоединения, которые могут затем перегруппировываться в азосоединения. Первоначальное присоединение диазоостатка к азоту является обычным, но не единственно возможным направлением реакции сочетания с первичными и вторичными аминами. Непосредственное образование аминоазосоединений при сочетании происходит при следующих условиях: при участии особенно активных аминов (например, *м*-фенилендиамин, *м*-толуидин, нафтиламин); с диазосоединениями, обладающими большой реакционной способностью, в водных растворах муравьиной кислоты, кислотность которых достаточна для того, чтобы расщепить N-азосоединения, не препятствуя при этом конденсации соли диазония со свободным амином.

Помимо фенолов и аминов, лишь очень немногие ароматические соединения способны вступать в реакцию азосочетания. Мезитилен вступает в реакцию, но только с особенно реакционноспособными солями диазония. Электроноакцепторная нитрогруппа, расположенная в орто- или пара-положениях по отношению к диазогруппе, повышает электрофильный характер иона диазония. Отмечено постепенное повышение реакционной способности у 2,4-динитро- и 2,4,6-тринитродиазопроизводных. Так, мезитилен сочетается с таким сильным электрофилом, как сернокислый 2,4,6-тринитрофенилдиазоний (диазотированный пикрамид), образуя 2,4,6-тринитробензолазомезитилен (темно-красные кристаллы; т. пл. 189 °С с разл.):



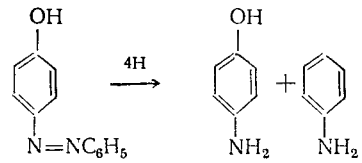
2,4,6-тринитробензолазомезитилен

Атомы галоидов, находящиеся в орто- и пара-положении к диазогруппе, также несколько повышают способность диазосоставляющей к сочетанию.

Эфиры фенолов значительно менее активны в отношении бромирования и нитрования, чем свободные фенолы, и они не способны сочетаться с хлористым фенилдиазонием. Однако при достаточном активировании путем введения нитрозаместителей в диазосоставляющую, азосочетание с эфирами все же может быть проведено в уксуснокислом растворе (например, анизол сочетается с хлористым 2,4-динитрофенилдиазонием).

Отличительной особенностью азосоединений является то, что они окрашены. Значительное число веществ, получаемых при азосочетании, обладает и другими свойствами красителей.

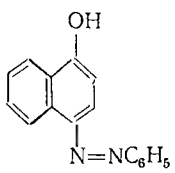
В препаративном отношении большое значение имеет применение азосоединений для синтеза *о*- и *п*-аминофенолов и соответствующих диаминов, которые могут быть получены восстановительным расщеплением азо-связи. Так, *п*-оксиазобензол расщепляется при восстановлении хлористым оловом или гидросульфитом натрия, образуя *п*-аминофенол и анилин:



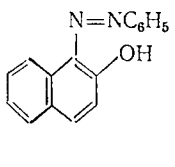
Аминогруппу можно ввести в бензольное кольцо фенола в пара-положение по отношению к оксигруппе. Для этого фенол сочетают с диазотированным анилином и восстанавливают образующееся азосоединение. Разделение обоих аминов, получающихся после восстановления, облегчается применением *п*-диазобензолсульфокислоты в качестве диазосоставляющей, поскольку образующаяся при расщеплении сульфаниловая кислота легко удаляется в виде растворимой в воде натриевой соли

$$n\text{-}HOC_6H_4N{=}NC_6H_4SO_3Na \xrightarrow{Na_2S_2O_4} n\text{-}HOC_6H_4NH_2 + H_2NC_6H_4SO_3Na$$

Большой интерес представляет различие свойств азосоединений, содержащих гидроксильную группу в орто- и пара-положении по отношению к азо-связи. *п*-Оксиазосоединения хорошо растворяются в водных растворах щелочей, между тем как орто-соединения или совершенно нерастворимы на холоду в разбавленных растворах щелочей или, в лучшем случае, умеренно растворимы в них при нагревании. Такое различие в растворимости можно проиллюстрировать на примере двух изомерных оксиазосоединений нафталинового ряда:

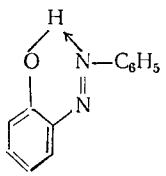


4-бензолазонафтол-1



1-бензолазонафтол-2

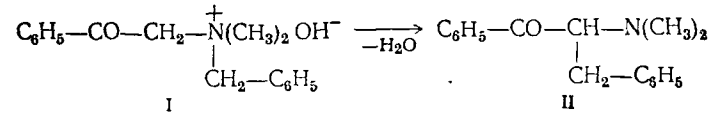
Пара-изомер растворим в растворах щелочей, а орто-изомер нерастворим. Указанное различие, вероятно, можно объяснить тем, что в орто-соединении имеется клешневидная водородная связь, как это показано на следующей формуле:



Наличием хелатного кольца можно объяснить и отмечавшийся выше факт, что о-оксиазобензол, в отличие от пара-изомера, перегоняется с водяным паром, так как в этом случае водородная связь должна ослаблять свойства, типичные для *о*-оксисоединения.

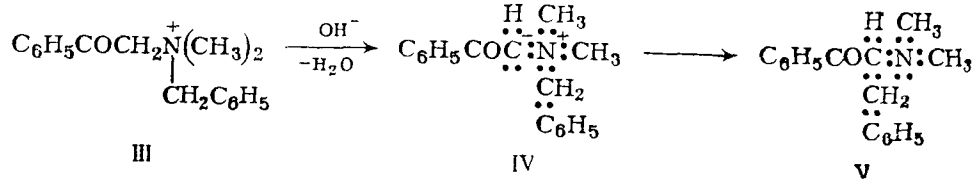
ПЕРЕГРУППИРОВКИ

21.32 Перегруппировка Стивенса. — В 1928 г. Стивенс[1] установил, что четвертичное аммониевое основание I, образующееся из соответствующего бромида в водном растворе, легко перегруппировывается в соединение II с миграцией бензильной группы от азота к соседнему углеродному атому:



I II

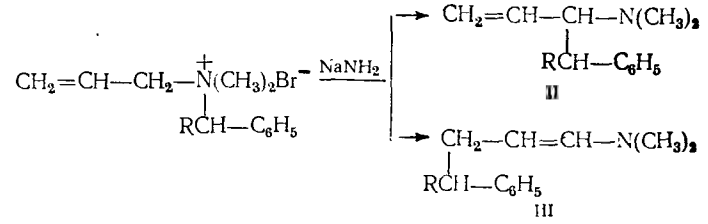
Помимо бензильной, мигрировать могут и другие группы: аллильная, бензгидрильная $(C_6H_5)_2CH-$ и фенацетильная $C_6H_5COCH_2-$. Внутримолекулярный характер этой перегруппировки был доказан тем, что при совместной перегруппировке двух различных четвертичных аммонийных солей не было выделено продуктов перекрестного взаимодействия. В противоположность обычным перегруппировкам, протекающим через образование ионов карбония, перегруппировка Стивенса должна проходить через стадию образования карбаниона, в данном случае через неустойчивую внутреннюю соль IV (илид или алкилилид) с последующей миграцией бензильной группы только с секстетом электронов (Хаузер, 1951):



III IV V

Перегруппировка Стивенса относится к реакциям типа S_Ni; в случае миграции α-фенилэтильной группы изменение ее конфигурации не происходит (Брюстер[2], 1952).

Стивенс установил, что перегруппировка аллилбензилдиметиламмонийбромида I (R=H) под действием амида натрия протекает в отсутствие растворителя главным образом с миграцией бензильной, а не аллильной группы:



II III

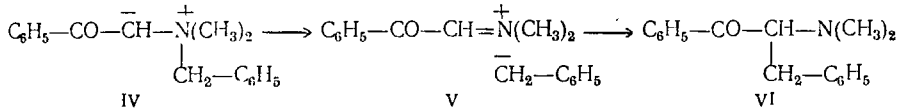
Дженни[3] и Дрюи (1962) проводили эту реакцию в бензоле и в жидком аммиаке и нашли, что в обоих случаях соединение II, продукт

[1] Томас С. Стивенс; родился в 1900 г. в Ренфрю (Шотландия); доктор философии Оксфордского университета (ученик Перкина мл.).

[2] Джеймс Брюстер; родился в 1922 г. в Форт-Коллинсе (штат Колорадо, США); доктор философии Иллинойского университета (ученик Снайдера).

[3] Эрвин Ф. Дженни; родился в 1925 г. в Люцерне (Швейцария); доктор философии Базельского университета (ученик Гроба).

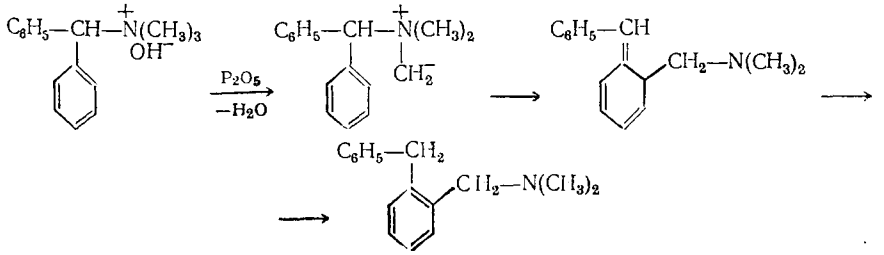
1,2-перемещения бензильной группы получается вместе с соединением III, образующимся в результате 1,4-перемещения бензильной группы. Авторы указывают, что принятие механизма S_Ni для 1,4-миграции влечет за собой предположение, что процесс протекает через пятичленное циклическое переходное состояние, когда атакующая пара электронов замещает аммонийную группу при бензильном остатке не спереди, как это происходит при 1,2-перегруппировке, а с тыла и сопровождается аллильной перегруппировкой (S_Ni') с вальденовским обращением мигрирующего углеродного атома. Изучение перегруппировки оптически активного аллил-(1-фенилэтил)-диметиламмонийбромида I ($R=CH_3$), протекающей под действием амида натрия в бензоле (80 °C) или в аммиаке (—33 °C), и разложение обоих продуктов реакции показало, что в случае 1,2-перегруппировки конфигурация асимметрического углеродного атома полностью сохраняется, что согласуется и с наблюдением Брюстера. Кроме того, было найдено, что конфигурация асимметрического атома в значительной степени сохраняется при 1,4-миграции. Эти данные указывают, что 1,4-перегруппировка протекает не по механизму S_Ni'. Вследствие малой вероятности протекания двух одновременно идущих реакций по разным механизмам, Дженни и Дрюи отвергли механизм S_Ni для обычной перегруппировки Стивенса. Вместо этого приемлемым, по-видимому, является механизм, предложенный Стивенсом (1930), заключающийся в миграции бензильной группы со своей парой электронов с образованием ионной пары V. Катион промежуточной ионной пары аналогичен карбимониевому иону $R_2N^+=CH_2$, который является аминометилирующим агентом в реакции Манниха (том I; 13.5):



IV V VI

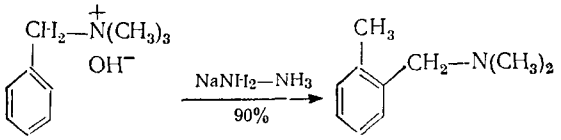
Дибензил, побочный продукт перегруппировки Стивенса, может образоваться в результате S_N2 атаки бензильным анионом ионной пары V бензиламмониевой соли IV.

21.33 Перегруппировка Соммле. — Аналогичная перегруппировка была описана Соммле (1937). Она заключается в превращении гидроокиси бензгидрилтриметиламмония в *о*-бензилбензилдиметиламин.

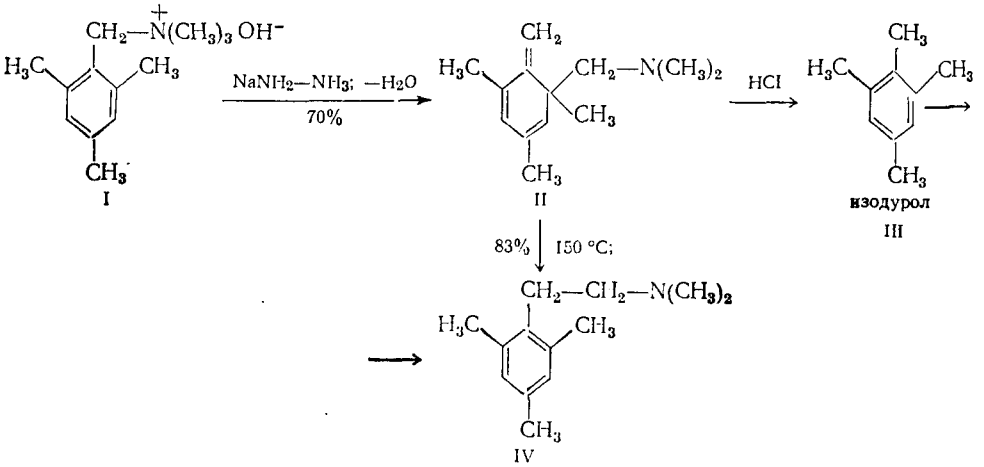


Изображенный на схеме механизм с промежуточным образованием илида был предложен независимо Виттигом (1948) и Хаузером (1951).

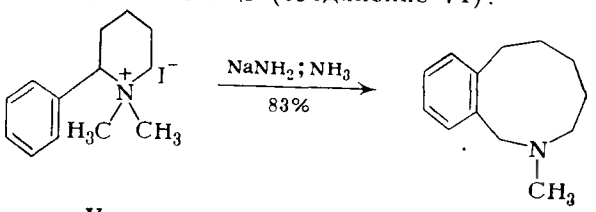
Перегруппировка гидроокиси бензилтриметиламмония в *о*-метилбензилдиметиламин протекает с хорошим выходом в жидком аммиаке под действием амида натрия:



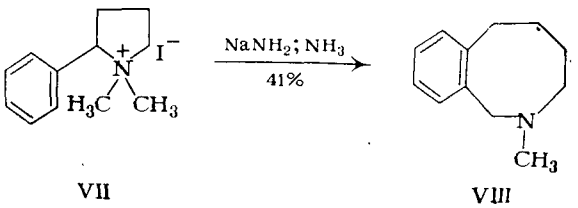
Таким же путем из гидроокиси 2,4,6-триметилбензилтриметиламмония I образуется промежуточный алициклический амин II, выделенный перегонкой с водяным паром из щелочной реакционной смеси (Хаузер, 1956). Алициклический амин превращается под действием кислоты в изодурол III, а при нагревании перегруппировывается в амин IV:



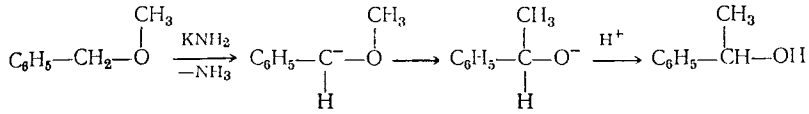
Интересные примеры перегруппировок с одновременным расширением кольца опубликованы недавно Хаузером (1958, 1962). Так, например, шестичленное кольцо соединения V было превращено с хорошим выходом в девятичленное кольцо (соединение VI):



В случае соединения VII процесс протекает с элиминированием, что приводит к полимеризации и снижению выхода, но тем не менее применение этой реакции является самым лучшим способом получения 2-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидро-2-бензазоцина VIII:



21.34 Перегруппировка эфиров в карбинолы по Виттигу. — Перегруппировка, аналогичная найденной Стивенсом, протекает также и с простыми бензиловыми эфирами, которые под действием фениллития (Виттиг, 1942—1947) или амида калия (Хаузер, 1951) превращаются в соответствующие спирты:



ВОПРОСЫ И УПРАЖНЕНИЯ

1. Напишите уравнения реакций для различных методов получения *о*- и *п*-анизидинов, упомянутых в разделе 21.13.
2. В какой степени амины подвержены окислению? Укажите два метода, при помощи которых может быть достигнута стабилизация аминов, и объясните, насколько каждый из них влияет на замещение.
3. Приведите три примера первоначальной атаки реагента на атом азота амина с последующим перемещением заместителя в ядро.
4. Как можно получить *п*-бромфенол из ацетанилида?
5. Укажите реакции, при помощи которых *о*-толуидин может быть превращен во фталевую кислоту.
6. Укажите методы получения нижеследующих соединений, исходя из *п*-толуидина:
   а) *п*-бромбензойной кислоты;
   б) *п*-толилгидразина;
   в) 3,5-дибромтолуола;
   г) 4,4′-диметилдифенила;
   д) 2-амино-4-метилфенола;
   е) N-метил-*п*-толуидина.
7. Каким способом N-метиланилин можно превратить в 4-амино-N-метиланилин?
8. Укажите методы получения следующих соединений:
   а) *м*-хлоранилина;
   б) *м*-крезола;
   в) *м*-бромхлорбензола.
9. Укажите методы получения следующих соединений, исходя из углеводородов, выделяемых из каменноугольной смолы или другими простыми путями:
   а) 2,4,6-триметилфенола;
   б) 2-циано-1,4-диметилбензола;
   в) 4-хлорбензол-1,3-дикарбоновой кислоты;
   г) 4-амино-2,5-диметилфенола;
   д) 3-амино-4-метилацетофенона.

Глава 22*

ФЕНОЛЫ

22.1 **Свойства.** — Обычно фенолы представляют собой твердые кристаллические вещества, но некоторые алкилфенолы являются жидкостями (*м*-крезол). Сам фенол находится при комнатной температуре в твердом состоянии, но его температура плавления (43 °С) сильно понижается от примеси небольших количеств воды; жидкие препараты, содержащие 2—10% воды, находят некоторое применение в медицине (как прижигающее средство). Введение гидроксила в ароматическое ядро вызывает заметное повышение температуры кипения и температуры плавления, особенно если гидроксил вступает в пара-положение к метилу, галоиду или к нитрозаместителю, как показано в табл. 20.

Самым характерным свойством фенолов является их слабая кислотность, которая обусловлена тем, что гидроксил связан с ненасыщенным атомом углерода ароматического ядра, т. е. наличием енольной группировки —CH=C(OH)—. Сам фенол — слабая кислота, ($pK_к$=10,0). Он образует соли (феноляты) с едким натром, но не с карбонатом натрия. Такое поведение типично для фенолов, и этим они отличаются от карбоновых кислот, которые реагируют даже с бикарбонатами. Таким образом, если исследуемое ароматическое соединение растворяется в едком натре лучше, чем в воде, но его растворимость в воде не повышается в присутствии карбоната натрия, то возможно, что оно принадлежит к ряду фенолов. Константы диссоциации замещенных фенолов не подчиняются какой-либо закономерности. Исключение представляет ряд нитрофенолов: все три мононитрофенола — более сильные кислоты ($pK_к$=7,2—8), чем фенол; еще выше кислотность 2,4-динитрофенола ($pK_к$=4,0) и пикриновой кислоты, кислотность которой почти равна кислотности минеральной кислоты. Увеличение кислотности фенолов при введении нитрогрупп обусловлено стабилизацией анионной формы. Стабилизация анионной формы нитрогрупп аналогична подавлению основной диссоциации аминов и точно так же может быть объяснена индукционным и резонансным эффектами.

---

* Перевод Э. М. Бамдас.

Свойства типичных многоатомных фенолов приведены в табл. 21. Наивысшей температурой плавления среди двухатомных фенолов обладает симметричное пара-производное — гидрохинон, а симметрично

Таблица 20

Одноатомные фенолы

Название	Формула	Т. пл. °С	Т. кип. °С	$pK_к$ при 25°С
Фенол	C_6H_5OH	43	181	10,0
о-Крезол	$CH_3C_6H_4OH$ (1,2)	30	191	10,20
м-Крезол	$CH_3C_6H_4OH$ (1,3)	11	201	10,01
п-Крезол	$CH_3C_6H_4OH$ (1,4)	35,5	201	10,17
о-Хлорфенол	ClC_6H_4OH (1,2)	8	176	9,11
м-Хлорфенол	ClC_6H_4OH (1,3)	29	214	—
п-Хлорфенол	ClC_6H_4OH (1,4)	37	217	9,39
п-Бромфенол	BrC_6H_4OH (1,4)	64	236	—
симм-Трихлорфенол	$HOC_6H_2Cl_3$ (1,2,4,6)	69	244	7,59
симм-Трибромфенол	$HOC_6H_2Br_3$ (1,2,4,6)	95	—	—
о-Нитрофенол	$HOC_6H_4NO_2$ (1,2)	44,5	214	7,21
м-Нитрофенол	$HOC_6H_4NO_2$ (1,3)	96	—	8,0
п-Нитрофенол	$HOC_6H_4NO_2$ (1,4)	114	—	7,16
м-Динитрофенол	$HOC_6H_3(NO_2)_2$ (1,2,4)	113	—	4,0
Гваякол	$HOC_6H_4OCH_3$ (1,2)	32	205	7,0
Анол	$HOC_6H_4-CH=CH-CH_3$ (1,4)	93	—	—
Эвгенол	$HOC_6H_3(OCH_3)-CH_2-CH=CH_2$ (1,2,4)	—	248	—
Изоэвгенол	$HOC_6H_3(OCH_3)-CH=CH-CH_3$ (1,2,4)	33	267	—
Салигенин	$HOC_6H_4CH_2OH$ (1,2)	87	—	—
Карвакрол	$HOC_6H_3(CH_3)-CH(CH_3)_2$ (1,2,5)	1	237	8,4
Тимол	$HOC_6H_3(CH_3)-CH(CH_3)_2$ (1,5,2)	51	233	—
о-Оксиацетофенон	$HOC_6H_4COCH_3$ (1,2)	Жидкость	97 (10 *мм рт. ст.*)	—
п-Оксиацетофенон	$HOC_6H_4COCH_3$ (1,4)	110	148 (3 *мм рт. ст.*)	—
о-Оксидифенил	$C_6H_5-C_6H_4OH$ (1,2)	56	275	—
п-Оксидифенил	$C_6H_5-C_6H_4OH$ (1,4)	165	308	—
о-Циклогексилфенол	$C_6H_{11}-C_6H_4OH$ (1,2)	57	—	—
п-Циклогексилфенол	$C_6H_{11}-C_6H_4OH$ (1,4)	133	—	—

замещенное 1,3,5-соединение, флороглюцин, плавится выше других своих изомеров. Увеличение числа гидроксильных групп вызывает повышение растворимости фенолов в воде, причем симметричность положения оксигрупп оказывает противоположное влияние.

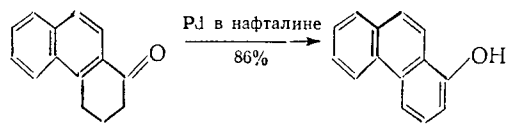
Таблица 21

Многоатомные фенолы и аминофенолы

Название	Формулы	Т. пл. °С	Т. кип. °С	$pK_к$ при 25 °С	Растворимость в воде при 20 °С г/100 мл
Пирокатехин	$C_6H_4(OH)_2$ (1,2)	105	245	9,4	45
Резорцин	$C_6H_4(OH)_2$ (1,3)	110	281	9,4	123
Гидрохинон	$C_6H_4(OH)_2$ (1,4)	170	—	10,0	8
Пирогаллол	$C_6H_3(OH)_3$ (1,2,3)	133	309	7,0	62
Оксигидрохинон	$C_6H_3(OH)_3$ (1,2,4)	140	—	—	—
Флороглюцин	$C_6H_3(OH)_3$ (1,3,5)	219	—	7,0	1
о-Аминофенол	$HOC_6H_4NH_2$ (1,2)	174	—	9,7	—
м-Аминофенол	$HOC_6H_4NH_2$ (1,3)	123	—	—	—
п-Аминофенол	$HOC_6H_4NH_2$ (1,4)	186	—	8,16	—

МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ

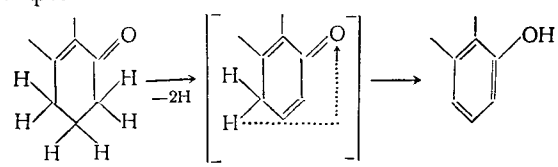
22.2 **Общие методы.** — Методами, обычно применяемыми для получения фенолов, являются щелочная плавка сульфонатов (см. 20.7) или гидролиз солей диазония (см. 21.23). Обе реакции дают возможность получать фенолы из углеводородов после предварительного сульфирования или нитрования. Третий метод, заключающийся в щелочном гидролизе арилгалогенидов, используется в промышленности для получения фенола из хлорбензола при высокой температуре и давлении и применим в обычных условиях только к высокоактивным полинитрогалоидным соединениям. Четвертый метод, используемый только в особых случаях, состоит в дегидрировании гидроароматических кетонов нагреванием с палладием или с платиной в качестве катализатора:



1-кетотетрагидрофенантрен (т. пл. 96 °С)

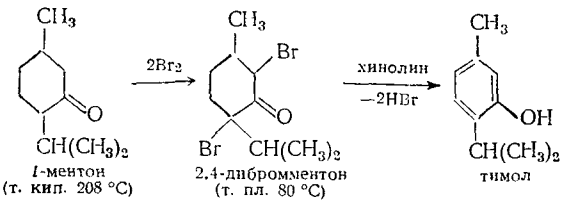
фенантрол-1 (т. пл. 157 °С)

Известны методы дегидрирования кетонов в присутствии серы или селена. Реакция, вероятно, протекает с отщеплением двух атомов водорода и образованием неустойчивого кетодигидробензола, который изомеризуется в фенол:



Необходимо тщательно контролировать температуру реакции, так как в слишком жестких условиях отщепляется гидроксильная группа. По видоизмененному способу, при котором получается промежуточное

соединение того же типа, бромируют кетон в α-положения и отщепляют бромистый водород, действуя каким-либо основанием:



l-ментон (т. кип. 208 °C) — 2,4-дибромментон (т. пл. 80 °C) — тимол

Описан новый путь синтеза фенолов (Лоуссон[1], 1959), в основе которого лежит открытая Уоллингом (см. том I; 8.7) реакция:

$$ROOMgBr + RMgBr \longrightarrow 2ROMgBr$$

трет-Бутилгидроперекись обрабатывают эквивалентным количеством магнийбромэтила, в результате чего образуется магнийбромпроизводное, а затем добавляют 1 *экв* магнийбромфенила:

$$(CH_3)_3COOH + C_2H_5MgBr \longrightarrow (CH_3)_3COOMgBr + C_2H_6$$
$$(CH_3)_3COOMgBr + C_6H_5MgBr \longrightarrow (CH_3)_3COMgBr + C_6H_5OMgBr$$

После гидролиза продукта реакции получают фенол с выходом 80%. Галоидные алкилы реагируют аналогично с образованием спиртов; выходы фенолов и спиртов обычно хорошие. Замещение галоида гидроксилом проводят при помощи этой реакции, когда непосредственный гидролиз неприменим или сопровождается побочными процессами отщепления или перегруппировками.

Фенолы получают также медленным добавлением раствора магнийбромфенила к триметиловому эфиру борной кислоты при −80 °C (Хоуторн[2], 1957). Полученная смесь фенил- и дифенилборной кислот расщепляется под действием перекиси водорода в эфире с образованием фенола (выход 60—78%):

$$C_6H_5MgBr \xrightarrow{(CH_3O)_3B;\ H_2O(H^+)} \left\{ \begin{matrix} C_6H_5B(OH)_2 \\ (C_6H_5)_2BOH \end{matrix} \right\} \xrightarrow{H_2O_2} C_6H_5OH$$

СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ

22.3 Фенол. — Во время первой мировой войны фенол, необходимый для получения пикриновой кислоты, готовили из бензола путем сульфирования серной кислотой, содержащей 9,5% SO_3, и последующей щелочной плавки:

$$C_6H_6 \xrightarrow{H_2SO_4;\ 50-70\ ^\circ C} C_6H_5SO_3H(Na) \xrightarrow{NaOH;\ 320-350\ ^\circ C} C_6H_5ONa(H)$$

Общий выход не превышал 60—75%; значительные потери происходили уже на стадии сульфирования из-за равновесия, устанавливающегося в этом процессе по мере накопления воды, выделяющейся по ходу реакции. Когда потребность в феноле сильно возросла в связи с производством феноло-формальдегидных смол, было возобновлено производство синтетического фенола, но сульфирование проводили по но-

[1] Свен-Олав Лоуссон; родился в 1926 г. в Брэкке (Швеция); доктор философии Упсальского университета (ученик Фредга).

[2] М. Ф. Хоуторн; родился в Форт-Скотте (Канзас, США); доктор философии университета в Лос-Анжелесе (ученик Крама).

вому парофазному методу (1923) при помощи концентрированной серной кислоты при 170—180 °С.

В 1928 г. фирмой «Доу Кемикл» был разработан новый производственный способ получения фенола, заключающийся в гидролизе хлорбензола разбавленным водным раствором щелочи (6—8%) при высокой температуре и давлении. Гидролиз осуществляют в виде непрерывного процесса, пропуская реагенты через систему труб, в которой можно поддерживать необходимую температуру и давление и которая имеет достаточную длину (около 1,5 *км*), чтобы обеспечить требующуюся для завершения реакции продолжительность пребывания компонентов в системе (20 *мин*):

$$C_6H_5Cl \xrightarrow[140-210\ am]{NaOH;\ 300\ ^\circ C} C_6H_5ONa \xrightarrow{HCl} C_6H_5OH$$

Эффективность процесса понижается вследствие течения побочной реакции образования окиси дифенила и накопления этого вещества, не нашедшего достаточно широкого применения.

$$C_6H_5ONa + C_6H_5OH \rightleftharpoons \underset{\text{окись дифенила}}{C_6H_5OC_6H_5} + NaOH$$

Это затруднение удалось устранить, после того как было установлено, что образование окиси дифенила является обратимым и накопления продукта можно избежать введением рециркуляции до установления равновесия. Смола, остающаяся в большом количестве после отгонки фенола, содержит 20—25% смеси *о*- и *п*-оксидифенилов с преобладанием пара-изомера. Эти побочные продукты находят некоторое применение. Они образуются в результате конденсации хлорбензола в хлордифенил и последующего гидролиза

$$2C_6H_5Cl \longrightarrow C_6H_5C_6H_4Cl \longrightarrow C_6H_5C_6H_4OH$$

или при конденсации хлорбензола с фенолом:

$$C_6H_5Cl + C_6H_5OH \longrightarrow C_6H_5C_6H_4OH$$

По способу Рашига превращение бензола в фенол через хлорбензол осуществляют рядом последовательных реакций при атмосферном давлении с использованием кислорода воздуха. Бензол хлорируют хлором, получаемым каталитическим окислением хлористого водорода при помощи кислорода, после чего каталитическим гидролизом получают фенол:

$$C_6H_6 + HCl + {}^1/_2O_2 \xrightarrow{\text{катализатор; } 230\ ^\circ C} C_6H_5Cl + H_2O$$

$$C_6H_5Cl + H_2O \xrightarrow{\text{катализатор; } 425\ ^\circ C} C_6H_5OH + HCl$$

Выделяющийся хлористый водород регенерируют (выход 97%). Единственным нерегенерируемым реагентом является кислород.

Современный метод, заключающийся в кислотном расщеплении гидроперекиси кумола, описан раньше (см. том I; 4.16).

С развитием нефтехимической промышленности фенол начали получать из толуола, ставшего более дешевым сырьем, чем бензол (завод фирмы «Доу» в Калеме). Толуол окисляют воздухом в бензойную кислоту. Реакцию проводят в расплавленной бензойной кислоте, содержащей в качестве катализатора медно-магниевые соли бензойной кислоты. Такой катализатор используют и для окисления бензоата меди

воздухом при получении салициловой кислоты и последующем ее декарбоксилировании (Кэдинг[1], 1961). Механизм основной стадии гидроксилирования аналогичен описанному в томе I на стр. 148.

22.4 Производные фенола. — Простые эфиры фенола — анизол $C_6H_5OCH_3$ (т. кип. 154 °С) и фенетол $C_6H_5OC_2H_5$ (т. кип. 172 °С) представляют собой жидкости с ароматическим запахом, которые легко получаются алкилированием фенола диметил- или диэтилсульфатом в слабощелочной водной среде. Это обычный путь получения простых эфиров фенолов, но в отдельных случаях алкилирование проводят при помощи диазометана или диазоэтана. Фенолы часто превращают в простые эфиры, чтобы предотвратить окисление и другие нежелательные побочные процессы при проведении реакций, не связанных с изменениями кислородсодержащей группы; защитная группа может быть в дальнейшем удалена и гидроксил регенерирован. Так, анизол можно деметилировать кипячением в растворе уксусной кислоты с 48%-ной бромистоводородной кислотой или нагреванием при 130 °С с иодистоводородной кислотой:

$$C_6H_5OCH_3 + HX \longrightarrow C_6H_5OH + CH_3X$$

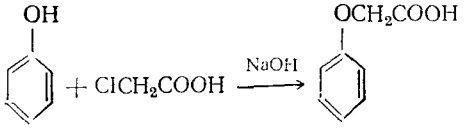
Хлористый алюминий также является эффективным дезалкилирующим средством. Эту реакцию можно проводить путем нагревания эфира при 120 °С с хлористым алюминием без растворителя. Более чувствительные эфиры кипятят в растворе бензола или сероуглерода с $AlCl_3$, взятым в количестве, эквивалентном числу имеющихся алкоксигрупп:

$$C_6H_5OCH_3 \xrightarrow{AlCl_3} \left[\begin{matrix} C_6H_5 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!\overset{+}{O}\!-\!AlCl_2\right] Cl^- \xrightarrow{\text{нагревание}}$$

$$\longrightarrow C_6H_5OAlCl_2 \xrightarrow{H_2O} C_6H_5OH + HOAlCl_2$$

При расщеплении ароматических эфиров путем нагревания их с гидрохлоридом пиридина или действием металлического натрия в кипящем пиридине фенол получается с высоким выходом (Прей, 1942—1943).

Феноксиуксусную кислоту $C_6H_5OCH_2COOH$ можно рассматривать как производное анизола. Это твердое вещество с т. пл. 98 °С и т. кип. 285 °С (разл.). Ее готовят медленным добавлением водной щелочи к расплаву фенола и монохлоруксусной кислоты:



Продукт реакции, выделяющийся в виде натриевой соли, отделяют и подкисляют.

Феноксиуксусную кислоту используют для идентификации фенолов*.

Фенилацетат $C_6H_5OCOCH_3$ — жидкость с т. кип. 196 °С. Ацетильные производные фенолов обычно получают нагреванием фенола с из-

[1] Уорен У. Кэдинг; родился в 1912 г. в Милуоки (Висконсин, США); доктор философии Калифорнийского университета (ученик Эндрюса).

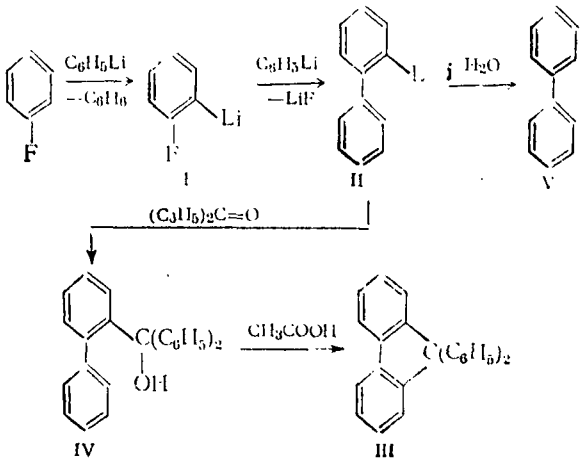
* Производные феноксиуксусной кислоты, такие, как 2,4-дихлор-, 2,4,5-трихлор-, 2-метил-4-хлорфеноксиуксусная кислота и др., находят широкое применение как стимуляторы роста растений и особенно как гербициды — средства борьбы с сорняками.— *Прим. ред.*

бытком уксусного ангидрида в присутствии основных катализаторов (плавленый ацетат натрия, пиридин, триэтиламин) или кислотных катализаторов (серная кислота, эфир борофтористоводородной кислоты).

Фенилбензоат $C_6H_5COOC_6H_5$ (т. пл. 71 °С) получают встряхиванием слабощелочного раствора фенола с хлористым бензоилом (реакция Шоттена—Баумана, см. том I; 8.23) или взаимодействием этих реагентов в холодном пиридиновом растворе. Реакция Шоттена—Баумана применима также для синтеза фенилового эфира *п*-толуолсульфокислоты (т. пл. 95 °С):

$$C_6H_5OH + n\text{-}CH_3C_6H_4SO_2Cl \longrightarrow C_6H_5OSO_2C_6H_4CH_3\text{-}n$$

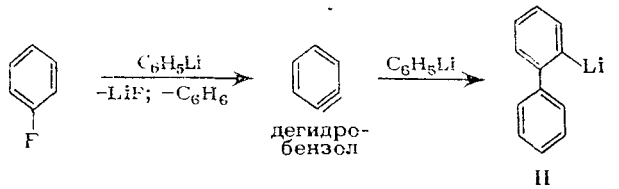
22.5 Арины как промежуточные соединения. — Представление о том, что при некоторых нуклеофильных замещениях происходит образование промежуточных соединений нового типа, основывается на исследованиях, опубликованных в 1940 г. Виттигом. При взаимодействии *н*-бутиллития с *н*-бутилгалогенидами, приводящем к образованию октана, скорость реакции резко падает в обычном порядке: RI>RBr>RCl. Совершенно неожиданными оказались результаты реакции между фениллитием в эфире и эквивалентным количеством фенилгалогенида с образованием дифенила. Через 20 *ч* эта реакция с C_6H_5I проходит на 5%; с C_6H_5Br — на 7%; с C_6H_5Cl — на 5%; с C_6H_5F — на 75%. Особенно высокая реакционная способность фторбензола давала возможность предположить, что реакция, вероятно, идет через стадию образования *о*-фторфениллития I и взаимодействия последнего с фениллитием с образованием *о*-дифениллития II, при гидролизе которого получается дифенил V. Для доказательства образования ариллития II в качестве промежуточного продукта реакционную смесь обрабатывали не водой, а бензофеноном. В этом случае продуктом реакции являлся *о*-фенилтрифенилкарбинол IV, который при действии горячей уксусной кислоты превращается в 9,9-дифенилфлуорен III (т. пл. 220 °С):



Необычная реакционная способность фторбензола была приписана подвижности водородного атома, находящегося в орто-положении к сильно электроотрицательному атому фтора.

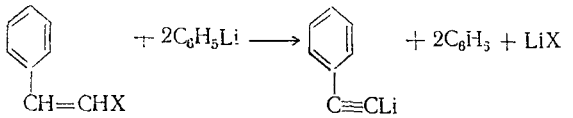
Однако в первоначальной работе Виттига (1940) не было доказательств, что *о*-фторфениллитий является промежуточным соединением. В 1942 г. Виттиг рассмотрел другую возможность течения реакции. Он

считал, что начальной стадией является отщепление галоидоводорода с образованием диенина — дегидробензола (иногда называемого также «бензином»); фениллитий присоединяется к этому нуклеофильному промежуточному соединению, образуя ариллитий II:

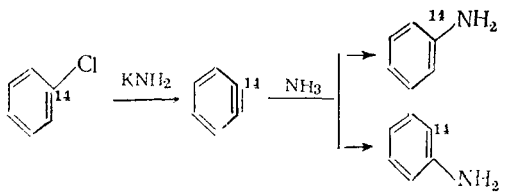


II

Можно провести аналогию между этой первой стадией и известным поведением винилгалогенидов:



Через 11 лет после высказанного Виттигом интересного предположения относительно образования дегидробензола Робертс (1953) независимо от Виттига тоже пришел к мысли относительно этого промежуточного продукта, исходя из наблюдения, что хлорбензол, меченный ^{14}C в положении 1, реагирует с амидом калия в жидком аммиаке, превращаясь в анилин-1-C^{14} и анилин-2-C^{14}:



Далее в 1955 г. Робертс на электронной модели показал, что напряжение кольца в дегидробензоле (рис. 20) не чрезмерно и сравнимо с напряжением кольца циклопентена.

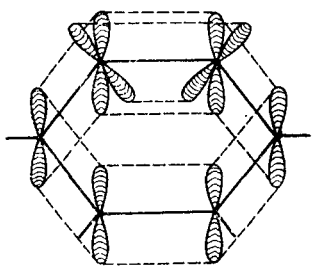
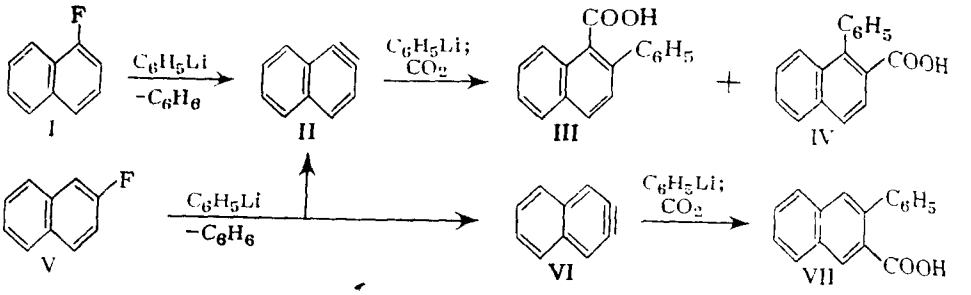


Рис. 20.

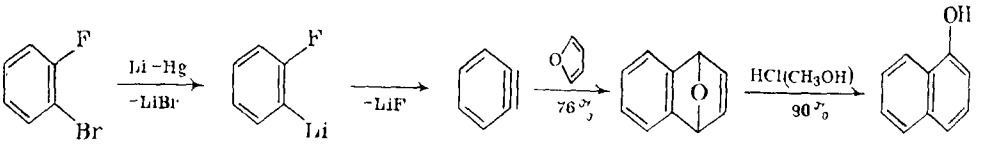
Хьюсген (1955) исследовал реакцию между 1-фторнафталином I и фениллитием. При последующем карбоксилировании были выделены почти в одинаковых количествах 2-фенилнафтойная-1 кислота III и 1-фенилнафтойная-2 кислота IV, которые легко разделяются, так как только последняя способна этерифицироваться по методу Фишера. Ана-

логично из 2-фторнафталина V образуются те же два продукта наряду с 2-фенилнафтойной-3 кислотой VII:



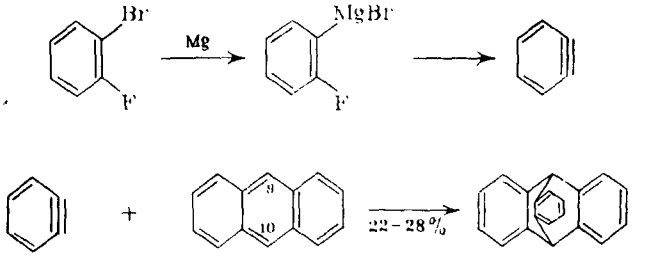
Эти данные служат доказательством промежуточного образования аринов — 1,2-дегидронафталина II и 2,3-дегидронафталина VI.

Одно из доказательств, выдвинутых Виттигом (1956) в пользу существования дегидробензола, основывалось на методе улавливания этого промежуточного продукта с помощью диенов. Так, при встряхивании в течение четырех суток раствора *о*-фторбромбензола в фуране с амальгамой лития был получен продукт, идентифицированный как 1,4-дигидронафталин-1,4-эндоксид (т. пл. 56 °С), так как при кислотном гидролизе он превращается в α-нафтол:

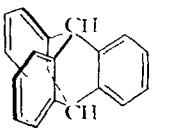


Заслуживает внимания наблюдение, что 1,4-дигидронафталин-1,4-эндоксид реагирует с 2,3-диметилбутадиеном с образованием аддукта, способного превращаться в 2,3-диметилантрацен (Вольтнус, 1961).

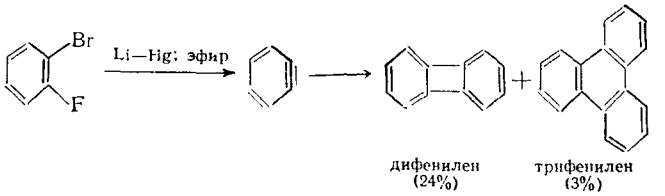
Изящным способом промежуточного образования дегидробензола является путь через производное Гриньяра, образующееся при взаимодействии магния с *о*-фторбромбензолом в растворе тетрагидрофурана; в присутствии фенантрена образующийся дегидробензол присоединяется к реакционноспособной 9,10-диеновой системе, в результате чего получается триптицен (Виттиг):



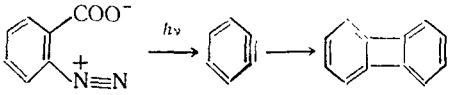
Структура этого соединения следующая:



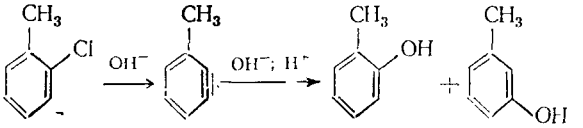
Триптицен представляет собой нереакционноспособное бесцветное вещество, плавящееся при 255 °С. Этот интересный углеводород прежде получали шестистадийным расщеплением аддукта антрацена и *п*-бензохинона (Бартлетт, 1942). При образовании дегидробензола в эфире в отсутствие улавливающих средств он превращается в димер — дифенилен и тример — трифенилен:



Дегидробензол как таковой до сих пор еще не выделен, но изучение мгновенного фотолиза 2-карбоксифенилдиазония позволило спектроскопически доказать образование очень неустойчивого промежуточного продукта, приводящего к образованию дифенилена; это соединение было идентифицировано как дегидробензол (Стайлс[1], 1960).



Предполагают, что дегидробензолы являются промежуточными продуктами процесса превращения фенилгалогенидов в фенолы. В таком случае образование почти равных количеств *о*- и *м*-крезолов и отсутствие *п*-крезола при взаимодействии *о*-хлортолуола с 4 *М* раствором едкого натра при 340 °С следует отнести за счет нуклеофильной атаки дегидробензола в два возможных положения (Дж. Робертс, 1957):



Однако дегидробензол, по-видимому, не возникает в процессе получения фенола гидролизом хлорбензола[2]. Добавление каталитических количеств окиси меди к реакционной массе, находящейся в стальном реакторе, приводит со временем к тому, что он покрывается изнутри слоем каталитически активной меди. При проведении процесса в таком реакторе при 300 °С продуктами реакции являются фенол и дифениловый эфир наряду с небольшими количествами *о*- и *п*-оксидифенила. Эти же побочные продукты получаются также при взаимодействии водного фенолята натрия с хлорбензолом. Если реакцию проводят в бомбе из нержавеющей стали, никеля или серебра или в стальной бомбе, не полностью покрытой изнутри медью, то получаются продукты вторичных превращений (возможно из промежуточно образующегося дегидробензола). Так, например, *п*-хлордифенил гидролизуется в стальном реакторе при 350 °С под действием раствора карбоната натрия с образованием смеси *м*- и *п*-оксидифенила, а в медном реакторе *м*-изо-

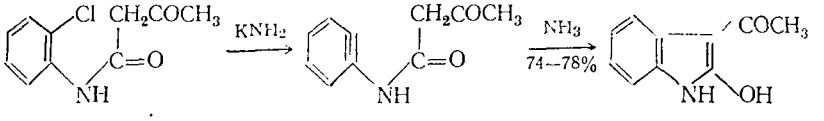
[1] М. Стайлс; родился в 1927 г. в Хантингтоне (Западная Виргиния, США); доктор философии Гарвардского университета (ученик Бартлетта).

[2] Частное сообщение Э. Бриттона; родился 1891 г. в Роквилле (Индиана, США); доктор философии Мичиганского университета (ученик Хейла).

мер не образуется. По-видимому, медь выполняет роль ускорителя обычного нуклеофильного замещения, благодаря чему эта реакция протекает быстрее, чем образование арина.

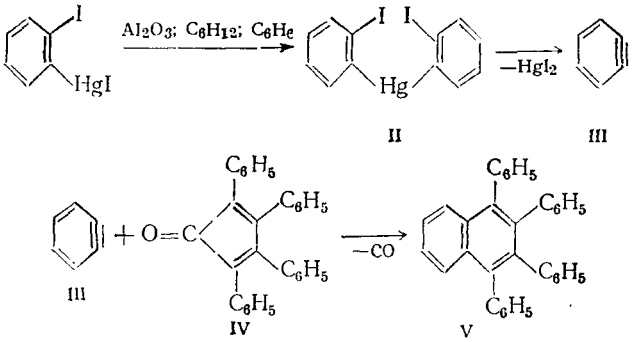
Общий принцип подобных синтезов заключается в образовании промежуточной дегидробензольной структуры, в которой нуклеофильный центр расположен так, что он может внутримолекулярно присоединяться к тройной связи (Баннет, 1961).

В качестве примера можно привести синтез 3-ацетилоксиндола, полученного взаимодействием *о*-ацетоацетилхлоранилида с амидом калия в жидком аммиаке в присутствии азотнокислого железа как катализатора:

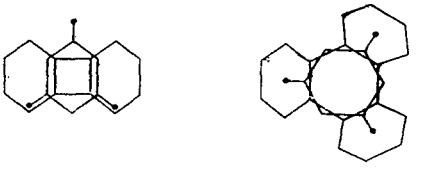


То же соединение получается из *м*-ацетоацетилхлоранилида.

В новой работе, опубликованной Виттигом в 1960 г., описано промежуточное образование дегидробензола при облучении или нагревании иодистой *о*-иодфенилртути I или бис-*о*-иодфенилртути. При облучении бис-производного II в течение 8 *ч* в бензольном растворе тетрафенилциклопентадиенона IV (тетрациклона), взятого в качестве улавливающего средства, был получен 1,2,3,4-тетрафенилнафталин (выход 25%):

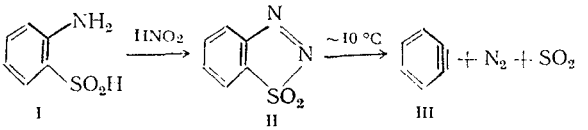


Применение этих же реакций к соединению ряда тиофена привело к получению 4,5,6,7-тетрафенилтионафтена (выход 9%), образовавшегося из тиофина (1961). При пиролизе бис-*о*-иодфенилртути или фталоилперекиси в газовой фазе наряду с небольшим количеством трифенилена получают в качестве главного продукта бифенилен. Углеводороды почти количественно разделяют добавлением к спиртовому раствору смеси рассчитанного количества тринитробензола, который образует с трифениленом очень устойчивый и малорастворимый комплекс, структура которого имеет следующий вид:



Точками обозначены нитрогруппы. Такое строение обусловливает оптимальное донорно-акцепторное взаимодействие.

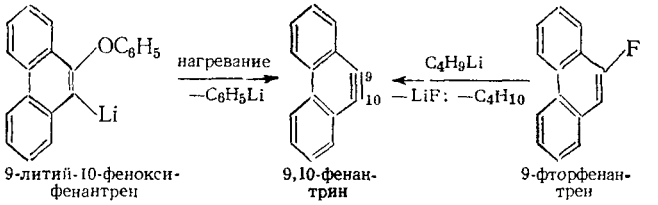
В другом случае соединение, из которого образуется дегидробензол, было получено диазотированием натриевой соли *о*-аминобензолсульфиновой кислоты I:



Так как соединение II растворимо в эфире и нерастворимо в воде, то, по-видимому, оно не является солью диазония, а представляет собой гетероциклическое соединение.

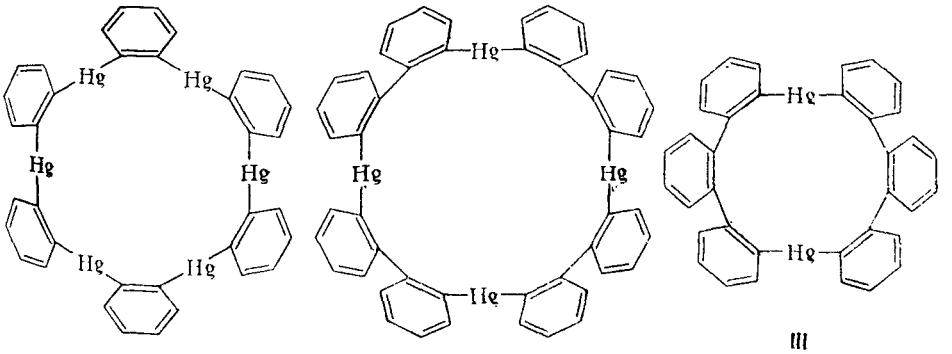
В растворе эфира, бензола или хлороформа выделение азота и двуокиси серы начинается при температуре около 10 °С. В присутствии других веществ разложение соединения II приводит к образованию следующих продуктов: в присутствии воды — фенол (34%), этилового спирта — фенетол (23%), фурана — α-нафтол (45%), антрацена в тетрагидрофуране — триптицен (21%), фенилазида в тетрагидрофуране — 1-фенилбензтриазол (47%).

9,10-Фенантрин образуется при длительном нагревании литиевого производного, полученного из 9-феноксифенантрена и фениллития, а также при металлировании (—50 °С) 9-фторфенантрена с помощью бутиллития (Виттиг, 1962 г.):

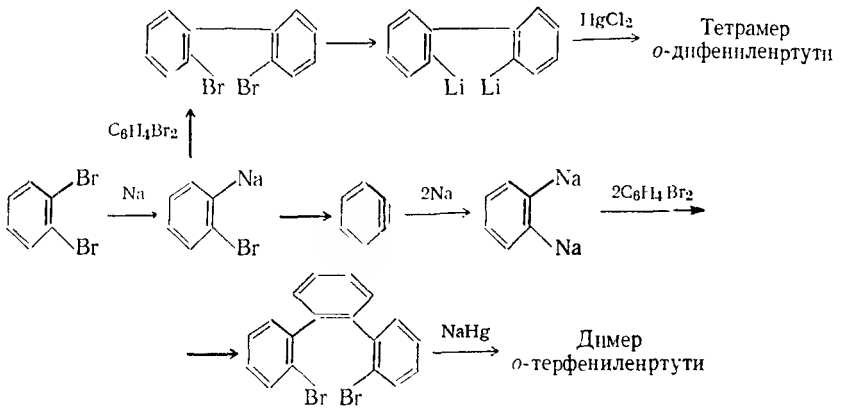


В первой реакции в качестве уловителя применяли тетрафенилфуран (выход аддукта 18%), а во второй — фуран (выход аддукта 35%).

Виттиг нашел (1957—1959), что при взаимодействии о-дибромбензола с амальгамой натрия в эфире получается гексамер фениленртути I. Продуктом реакции *о*-дилитийдифенила с хлорной ртутью является тетрамер о-фениленртути II. Исследование (1962), касающееся влияния природы растворителя на течение первой реакции, показало, что при взаимодействии *о*-дибромбензола с амальгамой натрия в более полярном растворителе—диметиловом эфире этиленгликоля наблюдается снижение выхода продукта I с 52 до 6%, причем главным продуктом реакции (41%) является димер *о*-терфениленртути III:

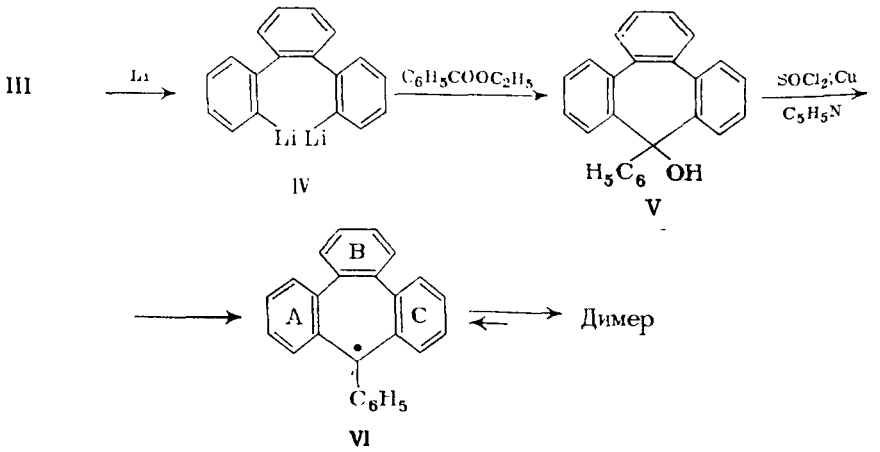


Считают, что это новое интересное соединение, выделенное из толуола в виде бесцветных кристаллов (т. пл. 293 °С), образуется через дегидробензол, как показано ниже на схеме. Более полярный растворитель способствует образованию дегидробензола, а не *о,о'*-дибромдифенила, предшественника гексамера I:



При встряхивании димера *о*-терфениленртути III с литием в эфире получают красно-коричневый раствор *о,о'*-дилитий-*о*-терфенила IV. Последний реагирует с этиловым эфиром бензойной кислоты, образуя карбинол V, до некоторой степени сходный с трифенилкарбинолом. Карбинол V растворяется в концентрированной серной кислоте с образованием темно-зеленого раствора устойчивого карбониевого иона и соответствующего углеводорода 1-фенилтрибензоциклогептатриена (HI, P в CH_3COOH), который реагирует с *н*-бутиллитием, причем получается красный раствор аниона.

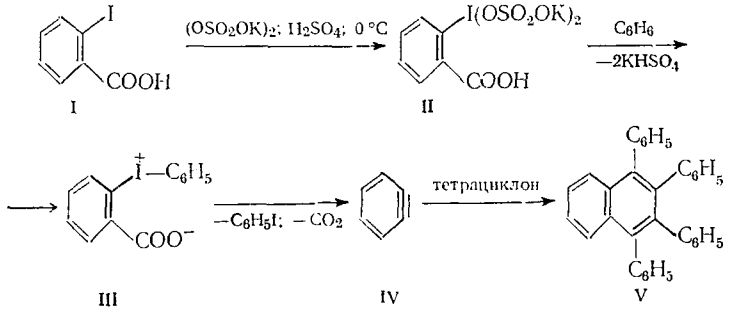
При взаимодействии соответствующего хлорида с порошкообразной медью (в токе азота) получается радикал VI, который существует при 101 °С в виде бесцветного димера (определение молекулярного веса по Расту в фенантрене):



Димер плавится в азоте при 250 °С, превращаясь в ярко-красную жидкость. При определении молекулярного веса по Расту в камфоре

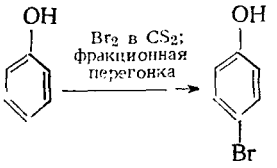
установлено, что при 173 °С димер полностью диссоциирован. Меньшая склонность этого димера к диссоциации на радикалы по сравнению с гексафенилэтаном обусловлена уменьшением ароматичности циклогептатриеновой системы в результате взаимодействия орто-водородных атомов в трех бензольных кольцах. Эта интерпретация подкрепляется наблюдением, что углеводород, соответствующий димеру радикала VI, но не содержащий кольца В, хорошо диссоциирует в бензоле при комнатной температуре, образуя желтый раствор.

Бломквист (частное сообщение) считает, что 2-карбоксифенилдиазоний является хорошим предшественником дегидробензола. Он разработал усовершенствованный способ его получения, но вследствие легкой взрываемости этого соединения возможности его применения для синтетических целей ограничены. По данным ЛеГоффа (1962), очень хорошим предшественником арина может служить синтезированное Берингером (1960) новое устойчивое, невзрывающееся соединение — 2-карбоксидифенилиодоний. По методу, усовершенствованному ЛеГоффом, это вещество получают следующим путем: *о*-иодбензойную кислоту I окисляют при 0 °С раствором персульфата калия в концентрированной серной кислоте. Образующийся эфир II *in situ* конденсируют с бензолом. При этом получается 2-карбоксидифенилиодоний III, для выделения которого реакционный раствор выливают на лед, подщелачивают и экстрагируют хлороформом (белые кристаллы, т. пл. 230 °С; выход 84%). При кипячении раствора 2-карбоксидифенилиодония с тетрафенилциклопентадиеноном (тетрациклоном) в высококипящем (около 160 °С)) апротонном растворителе, например диметилдиэтиленгликоле, получают тетрафенилнафталин V с выходом 68%.



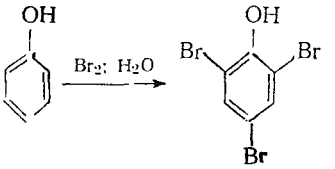
22.6 Галоидные производные фенолов. — Хлорирование фенолов в отсутствие растворителей при температуре от 40 до 155 °С приводит к образованию смеси *о*- и *п*-хлорфенолов с преобладанием пара-изомера. Так как хлорфенолы имеют большую кислотность, непрореагировавший фенол может быть отделен от продуктов хлорирования извлечением последних из эфирного раствора реакционной смеси 10%-ным раствором поташа; менее кислый фенол остается в эфире. Смесь хлорфенолов легко разделяют фракционной перегонкой, так как температуры кипения орто- и пара-изомеров отличаются между собой на 41 °С. Если хлорирование проводят в растворе четыреххлористого углерода при низкой температуре, то более летучий орто-изомер получается с выходом 26%. Чистые *о*-, *п*- и *м*-хлорфенолы лучше всего получать диазотированием соответствующих хлоранилинов с последующим гидролизом. Монобромирование фенола при низкой температуре

(5 °С) приводит почти исключительно к *п*-бромзамещенным соединениям (80—84%):

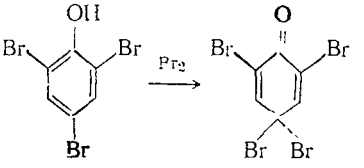


Орто-изомер образуется в заметных количествах только при более высокой температуре. Таким образом, бромирование в отличие от хлорирования является удовлетворительным методом получения *п*-галоидфенолов. Косвенный способ получения чистого *о*-бромфенола приведен в разделе 18.13. При обработке достаточным количеством хлора или брома в растворителе или без растворителя фенол превращается в 2,4,6-тригалоидпроизводное.

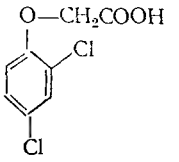
Под действием бромной воды фенол, аналогично анилину, быстро превращается в труднорастворимое трибромпроизводное:



Эта реакция применяется для обнаружения фенола, так как помутнение заметно даже при разбавлении 1 : 100000. Если бромную воду медленно прибавлять к 0,1%-ному водному раствору фенола и продолжать добавление и после полного осаждения трибромфенола, то поглощается еще 1 *моль* брома и образуются желтые блестящие пластинки «бромида трибромфенола» (Бенедикт, 1879). На основании полос поглощения, наблюдаемых в ИК-спектре (5,99 *мк*) и в УФ-спектре (270 *ммк*; $\varepsilon = 9{,}270$), было сделано заключение, что это соединение является тетрабромдиеноном (Прайс, 1955; ср. 20.9):

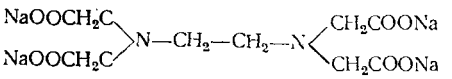


2,4-Дихлорфеноксиуксусная кислота (иначе «2,4-D»)



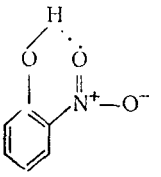
представляет собой ценный гербицид для борьбы с сорняками. Ее получают взаимодействием 2,4-дихлорфенола с монохлоруксусной кислотой в водной щелочи. Кислоту применяют в виде соли с амином, например в виде этаноламиновой соли, которая лучше растворяется в воде, чем натриевая соль. При растворении добавляют незначительные

количества комплексона, например, этилендиаминтетраацетат натрия (трилон Б)

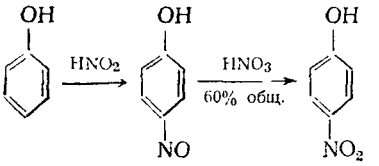


чтобы предотвратить связывание кислоты с кальцием в жесткой воде (1 *г* трилона Б связывает 201 *мг* углекислого кальция).

22.7 Нитрофенолы. — Нитрование фенола разбавленной азотной кислотой приводит к получению смеси орто- и пара-изомеров, с некоторым преобладанием первого. Их легко разделить перегонкой с водяным паром реакционной смеси. *о*-Нитрофенол отгоняется с водяным паром, и его получают из дистиллята в практически чистом виде, а нелетучий пара-изомер остается в перегонной колбе вместе с динитрофенолами и другими примесями и его приходится более тщательно очищать. Летучесть *о*-нитрофенола, как и *о*-нитроанилина, с водяным паром обусловлена наличием хелатного кольца:

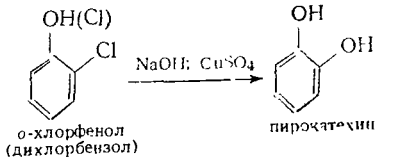


п-Нитрофенол без примеси *о*-изомера получают с хорошим выходом путем окисления *п*-нитрозофенола азотной кислотой (23%-ной):

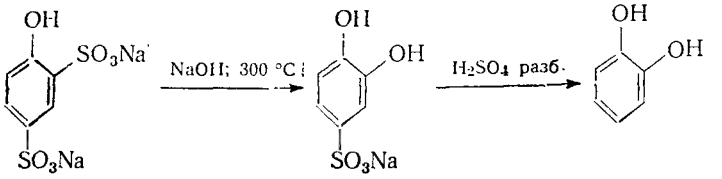


м-Нитрофенол легко получают диазотированием *м*-нитроанилина с последующим гидролизом. 2,4-Динитрофенол образуется как промежуточный продукт при синтезе пикриновой кислоты путем нитрования хлорбензола.

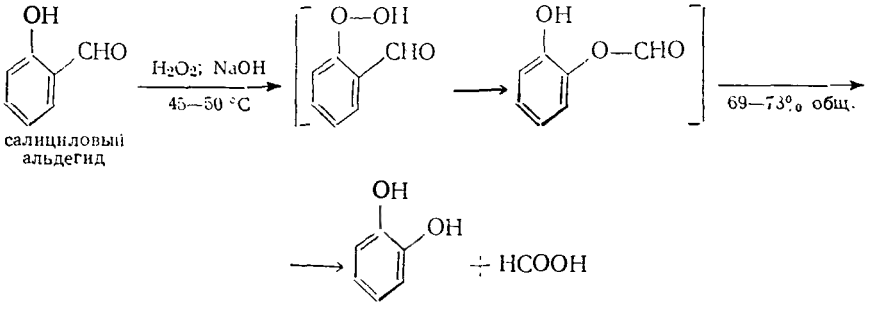
22.8 Пирокатехин. — Пирокатехин (1,2-диоксибензол) встречается во многих растениях и содержится в лошадиной моче в свободном виде и в виде эфира серной кислоты. Известно несколько способов получения этого технически важного соединения. Один из них заключается в деметилировании гваякола—монометилового эфира пирокатехина, который можно получать из природных источников. Гваякол нагревают с хлористым алюминием при 210 °С или кипятят с 48%-ной бромистоводородной кислотой; выход пирокатехина 85—87%. В технике его получают гидролизом *о*-хлорфенола или *о*-дихлорбензола под действием водной щелочи (20%-ной) в жестких условиях (190 °С, высокое давление) в присутствии катализатора.



Другой технический способ получения пирокатехина заключается в том, что натриевую соль фенол-2,4-дисульфокислоты сплавляют со щелочью в условиях, отрегулированных таким образом, что только *о*-сульфогруппа замещается на гидроксил; *п*-сульфогруппу затем удаляют гидролизом:

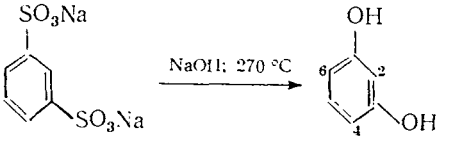


Описан еще метод, по которому пирокатехин получается со средним выходом из *о*- и *п*-оксипроизводных ароматических альдегидов и метиларилкетонов. Этот метод заключается в окислении указанных соединений перекисью водорода в щелочном растворе и приводит к замещению альдегидной или ацетильной группы гидроксилом (реакция Дэкина). Реакция протекает по следующему механизму:



Из эфиров пирокатехина можно назвать гваякол — монометиловый эфир о-$HOC_6H_4OCH_3$ (см. табл. 20) и вератрол — диметиловый эфир о-$C_6H_4(OCH_3)_2$. Гваякол был впервые выделен при перегонке гваяковой смолы; он может быть получен синтетически из *о*-анизидина через диазосоединение. Вератрол (т. пл. 22,5 °С; т. кип. 207 °С) получают с выходом 95% при метилировании пирокатехина диметилсульфатом в присутствии щелочи.

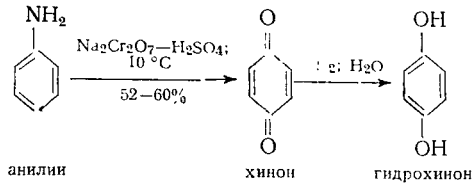
22.9 Резорцин. — Резорцин, *м*-диоксипроизводное бензола, не найден в природе; его готовят щелочным плавлением *м*-бензолдисульфоната натрия:



Резорцин обладает большой реакционной способностью вследствие суммарного влияния двух гидроксильных групп и замещается сначала в положение *4*, являющееся пара-положением по отношению к одному гидроксилу и орто-положением — к другому. Процесс дизамещения зависит от природы реагента и от условий реакции; применение специальных методов приводит к образованию 4,6-дихлор- и 2,4-динитропроизводных резорцина. Частичная этерификация многоатомных фенолов сопряжена с неизбежными трудностями. Так, выход монометилового эфира резорцина, получаемого нагреванием резорцина с метиловым

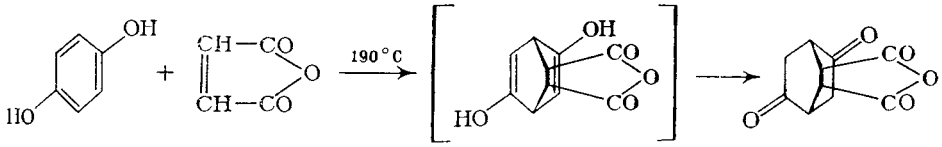
спиртом и бисульфатом калия в автоклаве при 165—170 °С, в лучшем случае достигает 31%. Монометиловый эфир резорцина — жидкость, кипящая при 244 °С; диметиловый эфир кипит при 217 °С.

22.10 Гидрохинон. — Гидрохинон встречается в различных растениях в форме гликозида — арбутина, из которого его выделяют гидролизом при помощи эмульсина или серной кислоты. Синтетически его можно получить окислением анилина, которое приводит через ряд промежуточных соединений к веществу желтоватого цвета — хинону; при восстановлении последнего образуется бесцветный гидрохинон:



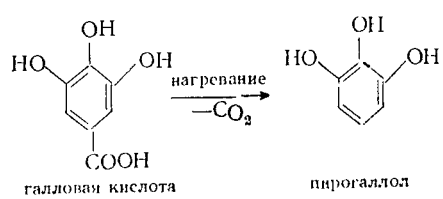
Последняя реакция обратима, поэтому гидрохинон и обладает восстановительными свойствами. Его применяют в качестве проявителя в фотографии, так как он восстанавливает до металлического серебра активированные галоидные соли серебра, образующиеся при действии света на галоидсеребряные эмульсии.

Гидрохинон представляет собой единственное известное соединение бензольного ряда, которое вступает в реакцию присоединения с малеиновым ангидридом по Дильсу—Альдеру (Куксон[1], 1955). Образующийся неустойчивый аддукт кетонизируется в соответствующий мостиковый дикетоангидрид:



Из эфиров гидрохинона можно назвать монометиловый эфир гидрохинона (т. пл. 53 °С, т. кип. 243 °С) и диметиловый эфир (т. пл. 56 °С, т. кип. 213 °С).

22.11 Пирогаллол. — В промышленности пирогаллол получают из природного соединения — галловой кислоты, нагревая ее в смеси с пемзой в токе двуокиси углерода. Галловая кислота, как и другие полиоксикислоты, декарбоксилируется легче, чем обычные ароматические карбоновые кислоты:

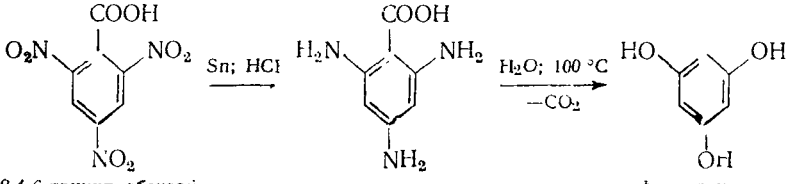


[1] Ричард Куксон; родился в 1922 г. в районе Хексхема (Англия); доктор философии Кембриджского университета (ученик Мейна).

Пирогаллол является сильным восстановителем. Он используется в качестве проявителя в фотографии. Растворы пирогаллола в концентрированной щелочи применяются в газовом анализе в качестве поглотителя кислорода.

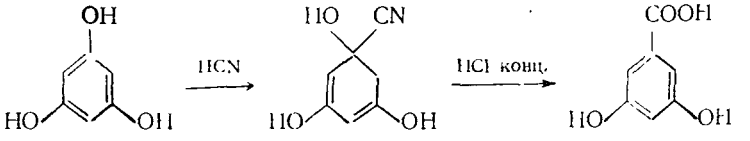
1,3-Диметиловый эфир пирогаллола получают метилированием пирогаллола при 150—160 °С иодистым метилом в растворе метилового спирта в присутствии едкого кали.

22.12 Флороглюцин (*симм*-триоксибензол). — Получается с довольно низким выходом из *симм*-триаминобензола, продукта восстановления соответствующего тринитросоединения, которое в свою очередь получают из тринитротолуола. Промежуточное соединение последней реакции — 2,4,6-тринитробензойная кислота, является исходным соединением для синтеза флороглюцина. Продукт восстановления этого тринитросоединения при продолжительном кипячении в почти нейтральном растворе гидролизуется с заменой аминогрупп гидроксилами, при этом одновременно происходит декарбоксилирование; общий выход флороглюцина 46—53%:

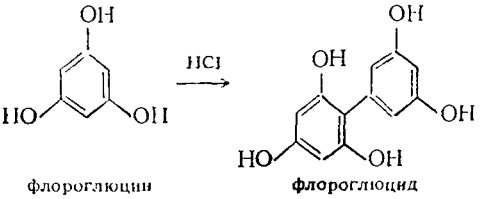


2,4,6-тринитробензойная кислота — флороглюцин

Легкость замещения аминогрупп гидроксилами и декарбоксилирование при низкой температуре характерны для структуры рассматриваемых соединений и, вероятно, связаны со склонностью симметричной триокси-системы реагировать в таутомерной форме трикетона. Так, флороглюцин взаимодействует с гидроксиламином, образуя триоксим циклогексантриона-1,3,5. Данные спектроскопии указывают, что полученное соединение существует преимущественно в форме оксима (Томпсон[1], 1956). При взаимодействии с синильной кислотой образуется продукт присоединения красного цвета, превращающийся после дегидратации и гидролиза в 3,5-диоксибензойную кислоту (Гредуэл, 1956):



При кипячении с концентрированной соляной кислотой флороглюцин превращается с хорошим выходом в производное дифенила — флороглюцид:

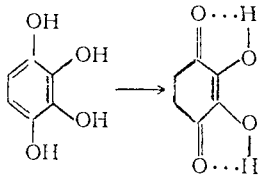


флороглюцин — **флороглюцид**

[1] Рональд Томпсон; родился в 1919 г. в Дарлингтоне (Англия); доктор философии и доктор наук Лидского университета (ученик Роуа).

Последний в отличие от исходного флороглюцина не дает реакции с хлорным железом (Ридл, 1955).

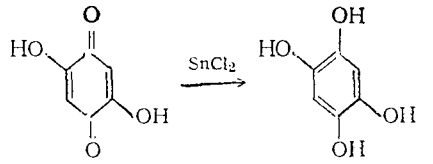
22.13 **1,2,3,4-Тетраоксибензол (апинол).** — Лучше всего его получать кипячением гидрохлорида 4-аминопирогаллола с водой. С раствором хлорного железа апинол дает темно-синее окрашивание, быстро переходящее в красно-бурое; в присутствии ионов двухвалентного железа синяя окраска сохраняется (В. Майер[1], 1960). При осторожном подкислении щелочного раствора апинола, не содержащего кислорода, получается изоапинол — изомерная дикетоформа:



апинол (т. пл. 161 °С) изоапинол

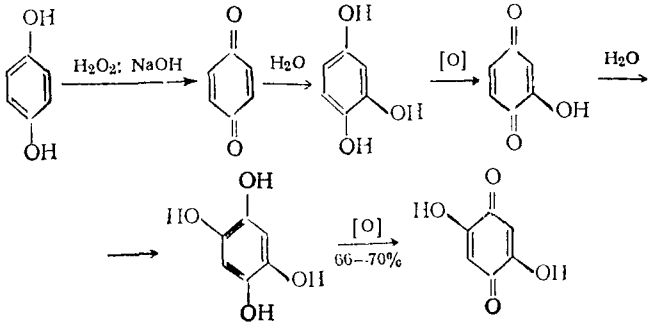
которая при возгонке в вакууме только частично превращается в фенольную форму. Необычная устойчивость изоапинола обусловлена присутствием двух прочных водородных связей. Его строение было установлено метилированием (CH_2N_2) и окислением до 2,3-диметокси-1,4-бензохинона. Изоапинол конденсируется с фталевым альдегидом, образуя 2,3-диокси-1,4-антрахинон.

22.13а **1,2,4,5-Тетраоксибензол.** — Это вещество получают восстановлением хлористым оловом 2,5-диокси-1,4-бензохинона:



(т. пл. 214 °С, разл.) (т. пл. 220 °С, разл.)

Для приготовления исходного 2,5-диокси-1,4-хинона смесь гидрохинона и 50%-ного раствора едкого натра охлаждают и при перемешивании добавляют по каплям 27%-ную перекись водорода, поддерживая температуру реакционной массы 45—50 °С. Продукт реакции выделяется в виде оранжево-красной динатриевой соли (Р. Джонс, 1945).

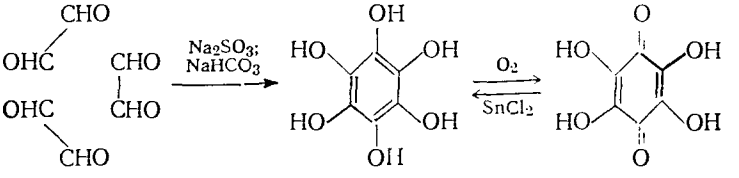


[1] Вальтер Майер; родился в 1915 г. в Штоккахе (Германия); доктор философии Гейдельбергского университета (ученик О. Шмидта).

22.14 Гексаоксибензол и продукты его окисления. — Интересно отметить, что диальдегид глиоксаль OHC—CHO, продукт озонирования бензола, способен в соответствующих условиях претерпевать тримеризацию с образованием ароматического кольца. В присутствии крепкой щелочи этот диальдегид диспропорционируется в гликолевую кислоту:

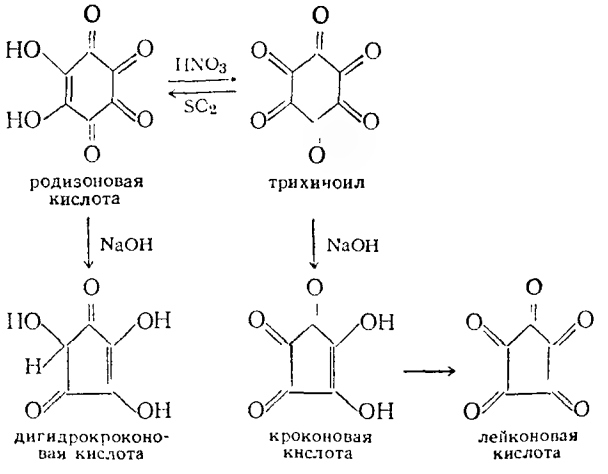
$$OHC—CHO + H_2O \longrightarrow HOCH_2COOH$$

Однако если пропускать воздух через водный карбонатный буферный раствор диальдегида, то он конденсируется, образуя гексаоксибензол, который окисляется, превращаясь в натриевую соль тетраоксихинона (Гомолка, 1921). По методу, разработанному Сэгером[1] (1961), 30%-ный раствор технического глиоксаля прибавляют к водному раствору сульфита и бикарбоната натрия и пропускают через раствор сильную струю воздуха. Выпадают зелено-черные кристаллы динатриевой соли тетраоксихинона, превращающиеся после подкисления в черные блестящие кристаллы тетраоксихинона; выход 8%:



Хотя выход низкий, но исходный продукт дешев, а процесс не сложен. Восстановление тетраоксихинона хлористым оловом с соляной кислотой приводит к гексаоксибензолу с выходом 75—78% (гексаацетат, т. пл. 203 °С).

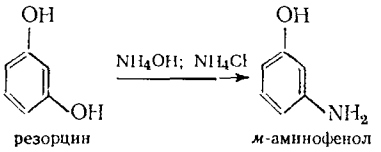
При дальнейшем окислении тетраоксихинона (O_2; pH=10—11) сначала получается родизоновая кислота, бесцветное соединение, которое образует темно-синюю калиевую соль и конденсируется только с одним эквивалентом *о*-фенилендиамина. Продуктом исчерпывающего окисления является трихиноил (гексакетоциклогексан), который выделяют в виде бесцветного октагидрата. Эти реакции описаны Нецким (1885—1890). Под действием концентрированного раствора едкого натра родизоновая кислота и трихиноил претерпевают перегруппировку типа бензиловой кислоты и превращаются соответственно в дигидрокроконовую и в кроконовую кислоту:



[1] У. Ф. Сэгер; родился в 1918 г.; доктор философии Гарвардского университета (ученик Бартлетта).

Кроконовая кислота представляет собой трикетоендиол и может быть окислена в пентакетоциклопентан, известный под названием лейконовой кислоты.

22.15 Аминофенолы. — о-Аминофенол получают восстановлением *о*-нитрофенола разными восстановителями, например гидросульфитом натрия $Na_2S_2O_4$ в щелочном растворе или цинковой пылью и водным раствором хлористого кальция. В синтезе красителей в качестве промежуточного продукта используется мета-изомер. В технике его получают обработкой резорцина в автоклаве при 200 °С 10%-ным водным аммиаком и хлористым аммонием:



резорцин *м*-аминофенол

п-Аминофенол используется в производстве красителей и применяется в качестве проявителя в фотографии; он является сильным восстановителем. В промышленности *п*-аминофенол получают восстановлением *п*-нитрофенола порошкообразным железом и разбавленной соляной кислотой или электролитическим восстановлением нитробензола в растворе серной кислоты. Последняя реакция протекает через стадии образования и перегруппировки фенилгидроксиламина. Удобные лабораторные способы получения *п*-аминофенолов из фенолов основаны на восстановлении *п*-нитрозо- или *п*-сульфобензолазопроизводных, образующихся при нитрозировании фенолов или при их сочетании с диазотированной сульфаниловой кислотой. Типичные N-замещенные производные *п*-аминофенола могут быть получены несколькими методами, например селективным ацетилированием аминогруппы, которое легко осуществимо в водном растворе. Так, для получения *п*-ацетиламинофенола (т. пл. 169 °С) к водному раствору гидрохлорида *п*-аминофенола добавляют 1 *экв* уксусного ангидрида, а затем тотчас же 1 *экв* ацетата натрия; выделяющийся свободный амин ацетилируется:

$$n\text{-HO—C}_6\text{H}_4\text{—NH}_2\cdot\text{HCl} + (\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O} + \text{CH}_3\text{COONa} \xrightarrow{25\ ^\circ\text{C}} n\text{-HO—C}_6\text{H}_4\text{—NH—COCH}_3$$

Ниже приведены методы получения *п*-бензиламинофенола (т. пл. 90 °С) и *п*-оксидифениламина (т. пл. 70 °С):

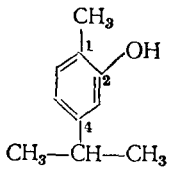
$$n\text{-HO—C}_6\text{H}_4\text{—NH}_2 \xrightarrow{\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}} \underset{\substack{n\text{-бензальаминофенол}\\(\text{т. пл. 183 °C})}}{n\text{-HO—C}_6\text{H}_4\text{—N=CH—C}_6\text{H}_5} \xrightarrow{\text{Zn; NaOH}} n\text{-HO—C}_6\text{H}_4\text{—NH—CH}_2\text{—C}_6\text{H}_5$$

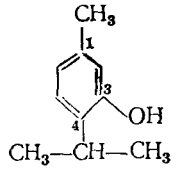
п-бензиламинофенол

$$n\text{-HO—C}_6\text{H}_4\text{—OH} + \text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2 \xrightarrow{\text{CaCl}_2\text{ води.; }260\ ^\circ\text{C}} \underset{n\text{-оксидифениламин}}{n\text{-HO—C}_6\text{H}_4\text{—NH—C}_6\text{H}_5}$$

22.16 Алкилированные фенолы. — *Карвакрол* (1-метил-4-изопропил-2-оксибензол) и *тимол* (1-метил-4-изопропил-3-оксибензол) встречаются во многих эфирных маслах и, вероятно, являются продук-

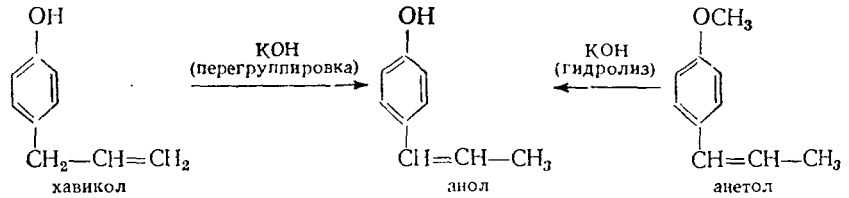
тами превращений терпеноидных соединений:


карвакрол


тимол

Получение тимола из типичного терпенового кетона — *l*-ментона путем дегидрирования бромом уже рассматривалось (см. 22.2). Целесообразным синтетическим способом получения карвакрола является сульфирование *п*-цимола (1-метил-4-изопропилбензола) с последующим щелочным плавлением полученной 2-сульфокислоты. Пока еще не найден путь введения гидроксила в положение 3, являющееся орто-положением по отношению к более объемистой изопропильной группе, поэтому тимол, изомер карвакрола, в настоящее время выделяют с достаточно хорошим выходом только из природных источников. При нагревании карвакрола и тимола с пятиокисью фосфора изопропильная группа отщепляется в виде пропилена, а нелетучий остаток представляет собой эфир фосфорной кислоты, при щелочном гидролизе которого в первом случае образуется *о*-крезол, а во втором — *м*-крезол. В различных реакциях замещения карвакрол и тимол подвергаются атаке почти исключительно в пара-положение к гидроксильной группе.

Анол (*п*-α-пропенилфенол) может быть получен из встречающегося в природе аллильного изомера — хавикола (т. кип. 237 °С) кипячением последнего со щелочью, причем двойная связь смещается в положение, сопряженное с кольцом. Более богатым источником анола является анетол (т. пл. 22,5 °С; т. кип. 235 °С) — одна из основных частей анисового масла, при щелочном плавлении которого получается анол:

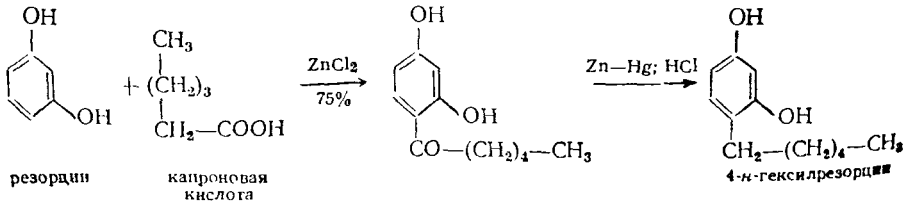


хавикол — анол — анетол

Эвгенол (2-метокси-4-аллилфенол) представляет собой бесцветную жидкость. Он часто встречается в растениях, и его получают в больших количествах из гвоздичного масла. Под действием щелочи эвгенол перегруппировывается в α-пропенильное соединение — изоэвгенол.

Салигенин, *о*-$HOC_6H_4CH_2OH$, выделяется при гидролизе салицина $C_{13}H_{18}O_7$ — горького глюкозида, содержащегося в коре ивы и тополя. Салигенин находит некоторое применение в медицине как жаропонижающее и тонизирующее средство.

4-н-Гексилрезорцин (т. пл. 69 °С) — дезинфицирующее средство, получаемое конденсацией резорцина с капроновой кислотой при 125—135 °С в присутствии безводного хлористого цинка:

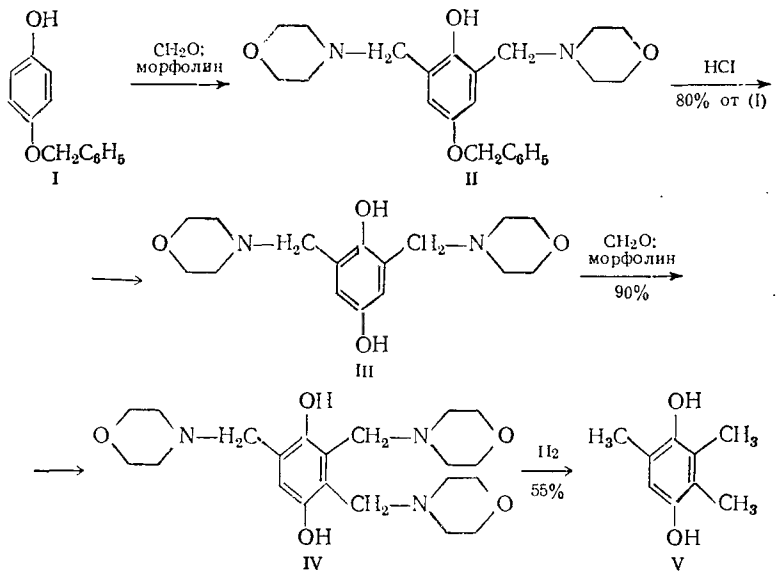


резорцин — капроновая кислота — 4-н-гексилрезорцин

Эта реакция представляет собой конденсацию типа Фриделя—Крафтса. Однако резорцин замещается с такой легкостью, что вместо хлорангидрида можно употреблять свободную кислоту, а в качестве катализатора — менее активный хлористый цинк. В конечной стадии полученный кетон восстанавливают по методу Клемменсена.

Мезитол (2,4,6-триметилфенол) лучше всего получается гидролизом диазотированного мезидина. Вещество плавится при 68 °С.

Триметилгидрохинон по новому методу, описанному Бурке[1] (1961), получают конденсацией 4-бензилоксифенола I с формальдегидом и морфолином в кипящем диоксане. При этом образуется основание Манниха II, которое выделяют в виде солянокислой соли. Бензильную группу затем удаляют обработкой соли концентрированной соляной кислотой при комнатной температуре. Конденсацией соединения III с эквивалентными количествами формальдегида и морфолина получают три-(морфолинометил)-гидрохинон IV. Гидрирование последнего при 250 °С над хромитом меди в этаноле приводит к образованию технического триметилгидрохинона V:



Триметилгидрохинон очищают окислением, перегонкой полученного хинона с водяным паром и последующим восстановлением SO_2.

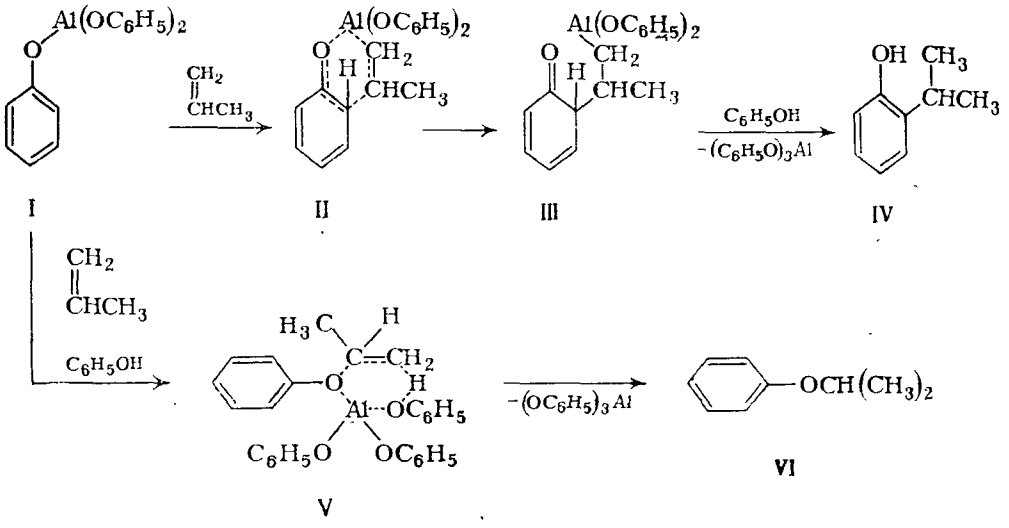
Описан интересный метод орто-алкилирования фенола олефинами в присутствии фенолята алюминия как катализатора (Колка, 1957). Особенно легко реагирует изобутилен (100 °С, 17 *ат*); реакционная смесь содержит до 75% 2,6-ди-*трет*-бутилфенола (т. пл. 37 °С), 10—15% о-*трет*-бутилфенола (т. пл. —7 °С) и 2,4,6-три-*трет*-бутилфенола (т. пл. 131 °С). Пропилен реагирует несколько труднее, но при 200—210 °С и 30 *ат* получается главным образом 2,6-диизопропилфенол и незначительное количество *о*-изопропилфенола (оба вещества — жидкости). Алкилирование этиленом протекает с трудом даже при 280 °С.

Анилин способен алкилироваться олефинами в присутствии анилида алюминия, но активность олефинов здесь обратная указанной для

[1] Уиллиам Дж. Бурке; родился в 1912 г. в Лоуэлвилле (штат Огайо, США); доктор философии университета штата Огайо (ученик Волфрома).

фенолов. Так, этилен реагирует удовлетворительно при 325 °С и 56 *ат*, образуя 2-этил- и 2,6-диэтиланилин, а пропилен и изобутилен реагируют труднее.

Предпочтительное вступление объемистой изобутильной группы в одно или в оба орто-положения фенола наводит на мысль, что процесс протекает через стадию циклического переходного состояния II, аналогичного предложенному для клайзеновской перегруппировки аллилового эфира фенола (см. 22.23).



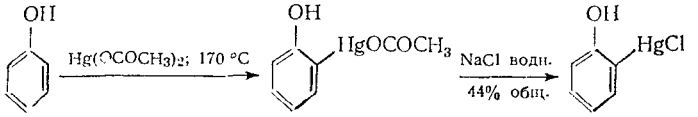
Образование эфира, наблюдаемое при более низких температурах, возможно, также идет через стадию переходного состояния V. Все указанные реакции обратимы, и при высоких температурах пространственно затрудненные *о*-алкилфенолы превращаются в термодинамически более устойчивые *п*-изомеры, образующиеся в результате аллильной перегруппировки соединения III.

РЕАКЦИИ ФЕНОЛОВ

22.17 Качественные реакции. — Типичные фенолы отличаются от большинства других органических соединений своей характерной слабой кислотностью, проявляющейся в легкой растворимости в растворах едкой щелочи и нерастворимости в растворе карбоната натрия (исключение составляют нитрофенолы, обладающие более кислыми свойствами). Большинство фенолов, подобно алифатическим енолам, дает характерное окрашивание с очень разбавленным водным или спиртовым раствором хлорного железа вследствие образования комплексных солей железа (фенол — фиолетовую, крезол — синюю, пирокатехин — зеленую, резорцин — темно-фиолетовую).

22.18 Реакции замещения. — О легкости, с которой фенолы вступают в реакции замещения, можно судить по быстроте образования 2,4,6-трибромпроизводных, реакциям сочетания с диазосоединениями, нитрозирования под действием азотистой кислоты при температуре ледяной бани, предпочтительно протекающим в пара-положение. Другим примером благоприятного влияния гидроксильной группы на замещение в ядре является исключительно легко протекающая реакция меркурирования. Так, фенол реагирует с ацетатом ртути, давая

о-ацетоксиртутное производное, которое взаимодействием с хлористым натрием превращают в о-хлормеркурифенол (т. пл. 152 °С):



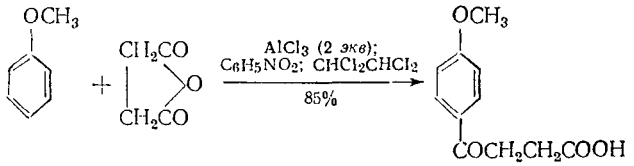
Хлорртутную группу в феноле можно заместить иодом. Например, *о*-хлормеркурифенол под действием иода в хлороформном растворе превращается в *о*-иодфенол (т. пл. 43 °С; выход 63%). Установлено, что некоторые фенолы реагируют с CH_3COSCl в хлороформе, образуя орто- и пара-производные $HOArSCOCH_3$; нафтол-2 превращается в 1-производное, а нафтол-1 дает 2,4-бис-производное (Бёме, 1959).

22.19 Реакция Фриделя—Крафтса. — Присутствие фенольного гидроксила несколько изменяет течение реакции Фриделя—Крафтса, так как фенол сначала реагирует с хлористым алюминием с выделением хлористого водорода и образованием соли:

$$C_6H_5OH + AlCl_3 \longrightarrow C_6H_5OAlCl_2 + HCl$$

Поскольку один эквивалент катализирующего реагента используется на этой стадии, то для того чтобы вызвать конденсацию с хлорангидридами или ангидридами кислот, необходимо добавлять еще соответствующее количество хлористого алюминия. Обычно ацилирование по этому способу проходит легко, но в некоторых случаях получаются неудовлетворительные результаты из-за того, что иногда металлгалоидная группа настолько понижает растворимость исходного вещества в органическом растворителе, что реагенты могут лишь с трудом вступать во взаимодействие. Однако существуют два видоизмененных метода ацилирования, в которых эти трудности устранены, и получаются лучшие результаты, чем при обычной конденсации. Один из них состоит в применении метилового эфира фенола, а другой является модификацией общеизвестной реакции Фриса.

Метиловые эфиры фенолов конденсируются по Фриделю—Крафтсу нормально только в том случае, когда реакцию ведут при достаточно низкой температуре (0 °С) во избежание расщепления эфирной группы под действием хлористого алюминия:



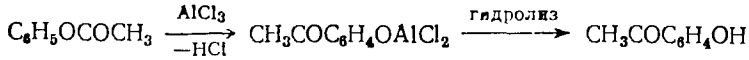
анизол

β-(4-метоксибензоил)-пропионовая кислота (т. пл. 147 °С)

При работе с большими количествами веществ, когда равномерное охлаждение затруднительно, может произойти частичное расщепление метоксильной группы. Тогда сырой продукт реакции снова метилируют перед очисткой. Если же в качестве конечного соединения требуется получить свободный фенол, то сырой продукт конденсации для полноты деметилирования обрабатывают дополнительным количеством хлористого алюминия в горячем растворе (80 °С). Эфирная группа образует неустойчивый комплекс с хлористым алюминием, который, находясь в таком связанном состоянии, сохраняет свою каталитическую способ-

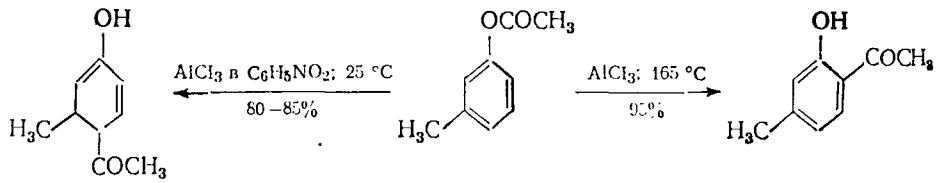
ность. Так, в приведенном примере количество примененного катализатора соответствует требуемому для конденсации ангидрида с углеводородом; этого же количества достаточно для сукцинилирования диэфира, вератрола (выход 67%).

22.20 Реакция Фриса. — Фрис[1] установил (1908), что ацилированные производные фенола при нагревании с хлористым алюминием превращаются в изомерные *о*- или *п*-оксикетоны, чаще—в смесь обоих изомеров. Эти кетоны находятся в реакционной смеси в виде хлоралюминиевых солей. Для выделения свободных оксикетонов соли подвергают гидролизу льдом с соляной кислотой:



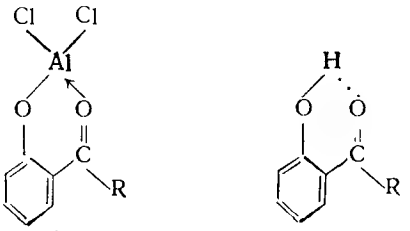
фенилацетат — *о*-(*п*)-оксиацетофенон

м-Оксикетоны образуются по реакции Фриса очень редко. В основном колебания в составе конечных продуктов сводятся к различным соотношениям количеств образовавшихся орто- и пара-изомеров. Это соотношение изменяется в зависимости от природы растворителя, количества катализатора и особенно от температурного режима реакции. Очень наглядно проявляется это влияние при получении *м*-крезилацетата, способного превращаться в любой из двух изомеров в зависимости от температуры ведения реакции:



2-метил-4-оксиацетофенон (т. пл. 128 °С; т. кип 313 °С) — *м*-крезилацетат — 4-метил-2-оксиацетофенон (т. пл. 21 °С; т. кип. 245 °С)

Хотя влияние температуры обычно проявляется не так резко, как в приведенном случае, все же справедливо следующее общее правило: низкая температура благоприятствует пара-замещению, более высокая — орто-замещению. Это направление реакции противоположно наблюдаемому при конденсации замещенных углеводородов по Фриделю—Крафтсу, где степень атаки пространственно затрудненного ортоположения уменьшается с повышением температуры. То, что *о*-оксикетоны в виде комплекса с хлористым алюминием образуются при высокой температуре в бóльших количествах, чем *п*-изомеры, также отличает эту реакцию от перегруппировки орта-ниловой кислоты в более стойкий пара-изомер — сульфаниловую кислоту. Такое различие обусловлено хелатной структурой хлоралюминиевого комплекса

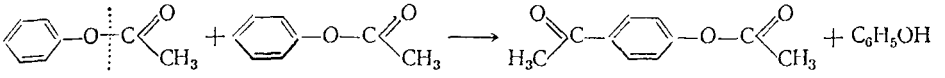


о-ацилфенокси-алюминийхлорид — *о*-оксикетон

[1] Карл Фрис; родился в 1875 г. в Кидрихе на Рейне (Германия); доктор философии Марбургского университета (ученик Цинке).

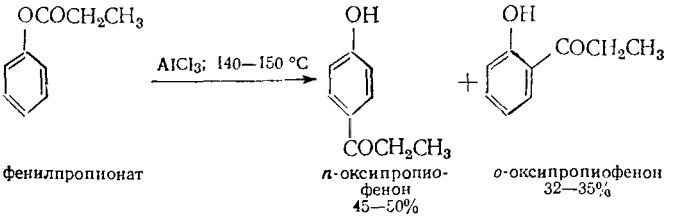
Возникновение внутримолекулярной связи с последующей стабилизацией возможно только у комплекса орто-изомера. Такая связь в комплексе с металлом должна быть прочнее, чем в свободном *о*-оксиацетофеноне. Многочисленные данные указывают на наличие такой связи. Так, температура кипения 4-метил-2-оксиацетофенона на 68 °С ниже, чем 2-метил-4-оксиацетофенона, а *о*-гептаноилфенол кипит при 135—140 °С (при 3 *мм рт. ст.*), в то время как пара-изомер кипит при 200—207 °С (при 4 *мм рт. ст.*). *о*-Оксикетоны часто перегоняются с водяным паром, а пара-изомеры не обладают этой способностью; кроме того, производные с клешнеобразным строением лучше растворяются в лигроине, чем их гидроксильные изомеры.

Реакция Фриса, вероятно, заключается в первоначальном внутримолекулярном ацилировании в пространственно незатрудненное параположение, и продукт взаимодействия при низкой температуре является, таким образом, нормальным продуктом реакции. Перегруппировка при более высокой температуре протекает затем с отщеплением ацильной группы, первоначально введенной по реакции Фриделя—Крафтса, и вступлением ее в более стабильное орто-положение.



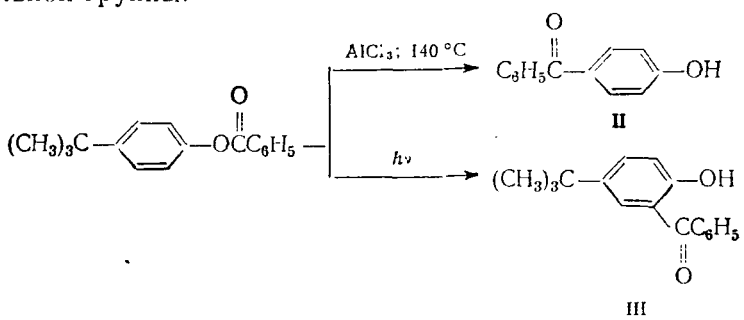
Доказательством обратимости процесса ацилирования служит расщепление 2-метил-4-оксиацетофенона при действии горячей серной или фосфорной кислоты с образованием *м*-крезилацетата.

Реакция Фриса часто является удобным путем синтеза обоих орто- и пара-ацилированных фенолов. Если оба оксикетона образуются в заметных количествах, то разделение изомеров, содержащих и не содержащих клешневидное кольцо, часто может быть легко проведено с помощью фракционной перегонки или перегонки с водяным паром. Если же оба полученные соединения мало летучи, то пара-изомер обычно представляет собой твердое вещество и может быть отделен кристаллизацией. В качестве такого примера можно привести синтез *о*- и *п*-оксипропиофенонов из фенилпропионата, который может быть получен (в условиях, необходимых для проведения реакции Фриса) нагреванием эквивалентных количеств фенола и хлористого пропионила в сероуглероде до прекращения выделения хлористого водорода. Затем в реакционную массу вносят хлористый алюминий вместе с сероуглеродом:

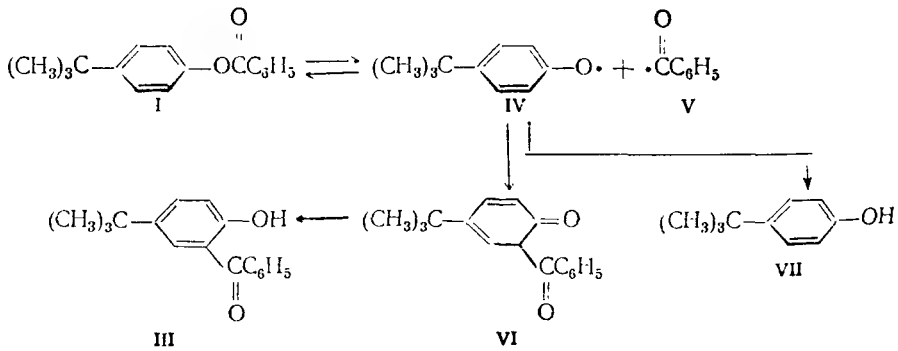


После прекращения выделения хлористого водорода сероуглерод удаляют отгонкой, а реакционную массу нагревают до требуемой температуры. После гидролиза охлажденной реакционной смеси *п*-оксипропиофенон в основном закристаллизовывается (т. пл. 148 °С), и его очищают перекристаллизацией, а орто-изомер, представляющий собой жидкость (т. кип. 115 °С при 15 *мм рт. ст.*), выделяют из маслянистого остатка перегонкой.

22.20а Перегруппировка сложных эфиров, катализируемая светом. — Кобза (1962) обнаружил, что при облучении бензольного раствора *п-трет*-бутилфенилового эфира бензойной кислоты I ультрафиолетовым светом с длиной волны 245—330 *ммк* происходит перегруппировка с образованием 2-окси-5-*трет*-бутилбензофенона III; выход 45%. Перегруппировка эфира I по Фрису привела к сложной смеси с преобладанием *п*-оксибензофенона II, получившегося путем замещения *трет*-бутильной группы:



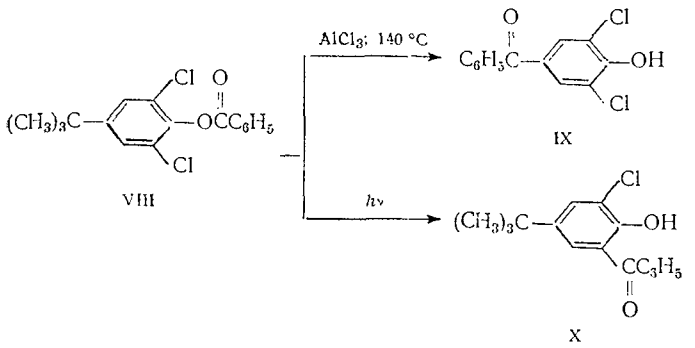
Облучение производных эфира I, замещенных алкилом, галоидом или цианом в остатке бензойной кислоты, дает такие же результаты; в случае амино- или нитрозамещенных выходы были низкими. Кобза предложил следующий механизм перегруппировки. Эфир диссоциирует на два радикала, которые сразу после диссоциации удерживаются растворителем в непосредственной близости друг от друга в течение некоторого времени, достаточного, однако, для многочисленных столкновений между ними. Столкновение радикалов может привести к их ассоциации или к атаке бензоил-радикалом орто-положения ароксил-радикала с образованием соединения VI — аренонной формы конечного продукта реакции III. Ароксил-радикалы IV, удалившись из непосредственной сферы реакции, превращаются в *п-трет*-бутилфенол VIII:



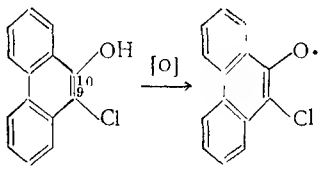
п-трет-Бутилфенол был получен в количестве, позволяющем считать, что он образовался за счет почти всех *трет*-бутилфенильных остатков исходного соединения, за исключением тех, которые содержались в конечном соединении и в непрореагировавшем продукте. Бензоил-радикалы, вероятно, полимеризуются.

Основное отличие новой реакции от реакции Фриса, очевидно, из поведения *о,о*-дихлорэфира VIII. Реакция Фриса протекает, не затрагивая орто-заместителей, но с замещением *трет*-бутильной группы (соединение IX); облучение влечет за собой орто-смещение бензоильной

группы с замещением ею галоида (X), вероятно, в результате гидролиза промежуточно образующегося аренонного соединения типа VI:



22.21 Окисление. — Фенолы, как и амины, чувствительны к действию окислителей. Начальная стадия процесса окисления заключается в отщеплении атома водорода от гидроксильной группы с образованием свободного радикала с неспаренным электроном у атома кислорода. Такие радикалы настолько неустойчивы и реакционноспособны, что они быстро подвергаются вторичным превращениям, но некоторые оксипроизводные фенантрена образуют радикалы, которые по устойчивости можно сравнить с трифенилметилом (Гольдшмидт[1], 1922). Так, при окислении 9-хлор-10-фенантрола (т. пл. 121 °С) феррицианидом калия в щелочном растворе или перекисью свинца в органическом растворителе получается окрашенный в темный сине-красный цвет радикал фенантроксил:

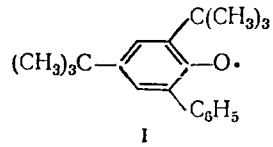


Восстановители действуют на такую смесь, регенерируя хлорфенантрол. Окисление 9-метокси-, 9-этокси и 9-бромпроизводных 10-фенантрола также приводит к образованию смесей, содержащих свободные радикалы, но 9-ацетокси-10-фенантрол окисляется в бесцветный в растворе и в твердом состоянии продукт, не проявляющий, таким образом, признаков диссоциации. Радикал фенантроксил постепенно превращается в бесцветный димер, которому Гольдшмидт приписывал строение перекиси, что, однако, было опровергнуто более поздними работами.

Мюллер (1950—1960) установил, что при окислении 2,4,6-три-*трет*-бутилфенола путем встряхивания его бензольного раствора с водным раствором феррицианида калия образуется синий устойчивый свободный ароксил-радикал, обладающий большой окислительной способностью. Это соединение находится полностью в мономерной форме как в твердом виде, так и в 0,1 н. бензольном растворе и очень чувствительно к действию кислорода. 2-Фенил-4,6-ди-*трет*-бутилфенол дает

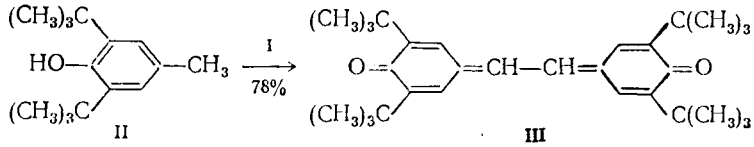
[1] Стефан Гольдшмидт; родился в 1889 г. в Нюрнберге (Германия); доктор философии Мюнхенского университета (ученик Димрота).

радикал I, диссоциированный в 0,1 н. бензольном растворе только на 13%, но являющийся сильным окислителем



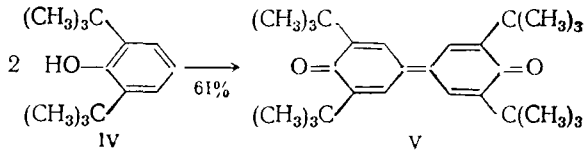
I

Так, этот радикал окисляет 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол II до стильбенхинона III:



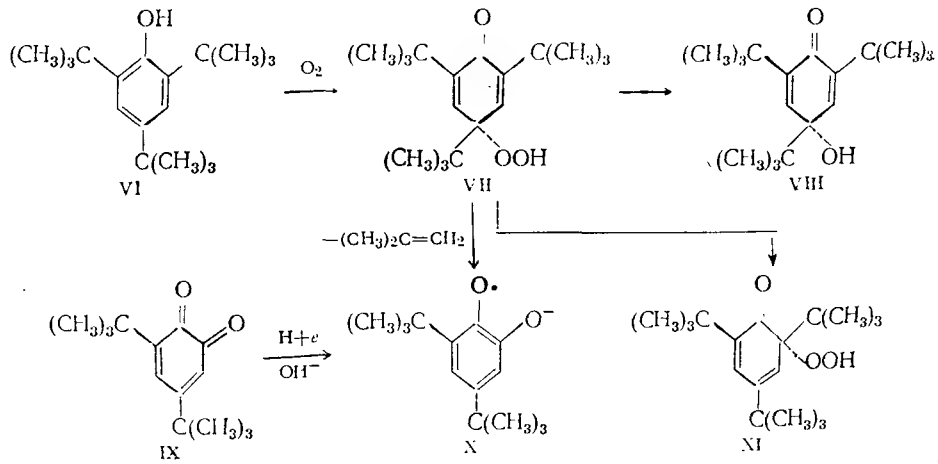
II III

2,6-Ди-*трет*-бутилфенол IV окисляется им до дифенохинона V (т. пл. 246 °С):



IV V

Пространственно затрудненный фенол, например, 2,4,6-три-*трет*-бутилфенол VI, окисляется кислородом в щелочном растворе при низкой температуре с образованием непланарной гидроперекиси VII, менее напряженной, чем исходный фенол (Йоэ, 1959; Герсман, 1959). В щелочном растворе гидроперекись VII способна разлагаться, давая соединение VIII, перегруппировываться в соединение XI или претерпевать отщепление изобутилена с образованием аниона семихинона X, охарактеризованного спектром электронного парамагнитного резонанса и идентичного аниону, получающемуся при восстановлении *о*-хинона IX (Конради, 1960):

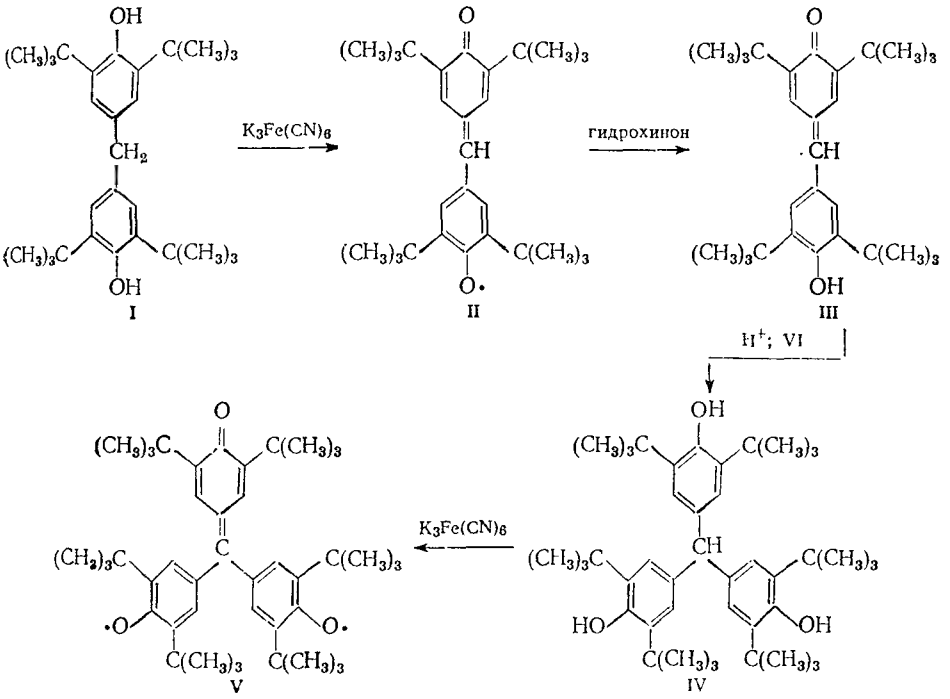


VI VII VIII IX X XI

В противоположность существующим данным (1957), открытый Коппингером[1] пространственно затрудненный окрашенный в синий цвет радикал II не устойчив к действию кислорода (Грин, 1961). Бартлетт

[1] Гальвин Коппингер; родился в 1923 г. в Денвере (Колорадо, США); доктор философии института в Райсе (ученик Е. Льюиса)

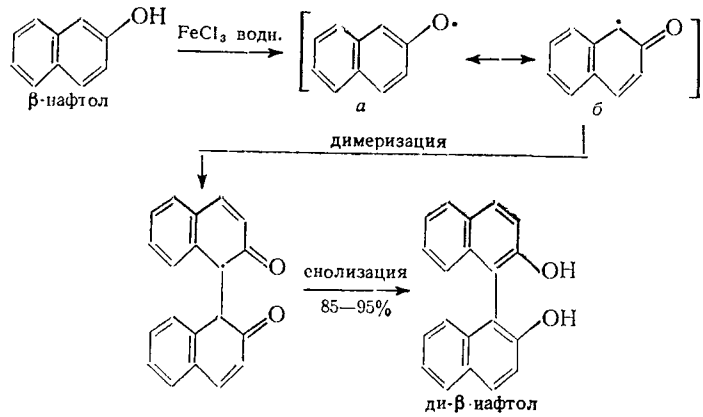
(1960) предложил применять это вещество в качестве уловителя радикалов и назвал его гальвиноксилом. Его получают окислением 3,3′,5,5′тетра-*трет*-бутил-4,4′-диоксидифенилметана I перекисью свинца в эфире (Коппингер, 1957) или феррицианидом щелочных металлов (Джоши, 1957). Радикал кристаллизуется в виде темно-синих игл, плавящихся при 157 °С. Из измерений магнитной восприимчивости следует, что в этом веществе в твердом состоянии имеется неспаренный электрон, а наличие в его ИК-спектре полосы при 1572 $см^{-1}$ (6,35 *мк*) характерно для кислородного радикала. Синее вещество восстанавливается гидрохиноном до хинонметида III, конденсация которого с 2,6-ди-*трет*-бутилфенолом VI в смеси серной и уксусной кислот приводит к гексабутилтриокситрифенилметану IV; восстановлением реакционной смеси получают также соединение IV (Янг, 1960). При окислении соединения IV двумя эквивалентами феррицианида калия оно превращается в темно-пурпурный бирадикал V; $\lambda = 442$ *ммк* ($\lg\varepsilon = 5{,}15$):



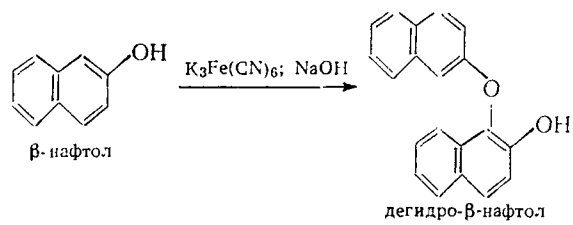
Этот бирадикал содержит два неспаренных электрона в одной и той же π-электронной системе и может существовать, главным образом, в триплетном состоянии. В углеводороде Чичибабина (см. том I; 10.13) содержатся два неспаренных электрона в разных π-электронных системах, которые в сущности независимы друг от друга.

Даже в том случае, когда ни фенокси-радикал, ни перекись не выделены, строение вторичного продукта окисления иногда указывает на промежуточное образование радикала и, по-видимому, фенокси-радикал способен изомеризоваться в радикал с неспаренным электроном у углеродного атома, находящегося в орто- или в пара-положении к атому кислорода. Так, β-нафтол окисляется разбавленным водным раствором хлорного железа, образуя 2,2′-диоксидинафтил, или ди-β-нафтол (бесцветный; т. пл. 219 °С), эмпирическая формула которого соответствует димерной форме радикала, но который имеет связь меж-

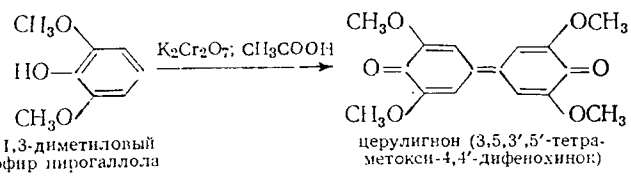
ду углеродными, а не между кислородными атомами. Образование такого димера обусловлено резонансом между первоначальным нафтокси-радикалом *а* и углеродным радикалом *б*, а также димеризацией углеродного радикала и енолизацией:



Изомерный продукт окисления, дегидро-β-нафтол (бесцветное вещество, т. пл. 196 °С), получающийся с небольшим выходом при окислении β-нафтола слабощелочным раствором феррицианида калия образуется, по-видимому, путем соединения нафтокси-радикала *а* с углеродным радикалом *б* с последующей енолизацией (Пуммерер[1], 1914):



В качестве примера реакции, проходящей, вероятно, через промежуточную стадию образования радикала с трехвалентным атомом углерода в пара-положении, можно привести окисление 1,3-диметилового эфира пирогаллола (Гофман, 1878):



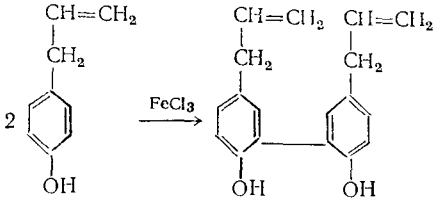
1,3-диметиловый эфир пирогаллола

церулигнон (3,5,3′,5′-тетраметокси-4,4′-дифенохинон)

Продукт этой реакции был впервые выделен в виде синего пигмента при очистке бихроматом калия уксусной кислоты, полученной из буковой древесины, и соответственно назван церулигноном (от латинского *coeruleus* — небесно-голубой, *lignum* — дерево+хинон), другое его название — цедрирет. Выделение 1,3-диметилового эфира пирогаллола из смолы буковой древесины показало, что пигмент получается при окислении этого эфира. Сильно окрашенный церулигнон плохо растворяется в обычных органических растворителях, лучше всего кристаллизуется из фенола.

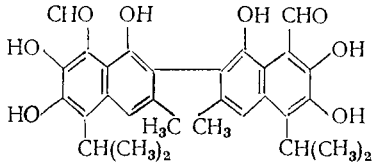
[1] Рудольф Пуммерер; родился в 1882 г. в Вельсе (Австрия); доктор философии Мюнхенского университета (ученик Димрота).

Исследования Эрдтмана[1] и других ученых показали, что конденсация дегидрированных фенолов представляет собой реакцию, имеющую большое значение для биосинтеза. Так, встречающийся в природе магнолол был получен дегидрогенизацией хавикола хлорным железом:



хавикол магнолол

Госсипол, желтый пигмент, выделенный из семян хлопка, является симметрично замещенным 2,2′-ди-(нафтол-1)-производным, вероятно, образующимся при конденсации фенолов (Адамс, 1938):



Эдвардс мл.[2] (1958) осуществил синтез этого пигмента путем окислительной конденсации 6,7-диметокси-3-метил-5-изопропилнафтола-1, проведенной с количественным выходом при нагревании этого нафтола выше его температуры плавления (130 °С). Деметилирование (BBr_3) привело к образованию апогоссипола, у которого отсутствуют обе формильные группы. Взаимодействием апогоссипола с N,N′-дифенилформамидином $C_6H_5NHCH{=}NC_6H_5$ получают дианилиногоссипол, который после гидролиза превращается в госсипол.

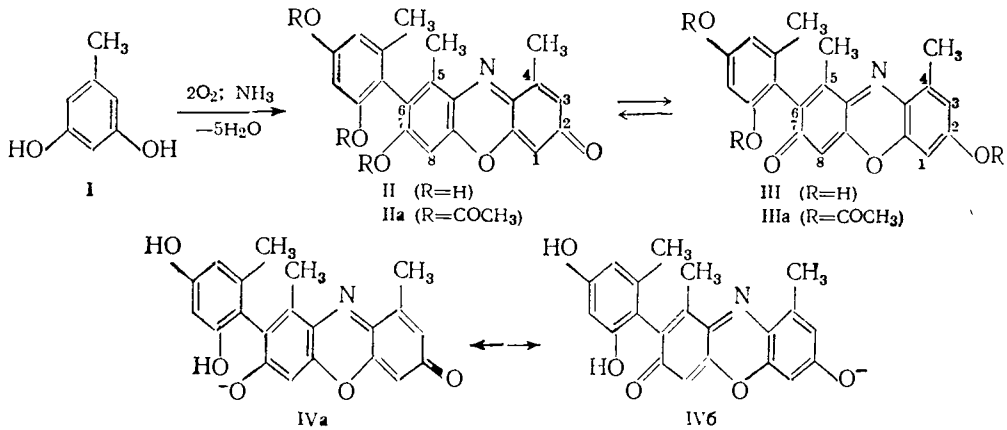
22.21а Красящие вещества лишайников. — Орсин — 3,5-диокситолуол, или 5-метилпроизводное резорцина встречается в виде эфира орселлиновой кислоты (см. 24,13) в группе родственных лишайников, включающей растение *orcella archil*, леканору и лакмусовый лишайник. Когда лишайник такого рода приходит в соприкосновение с воздухом в присутствии аммиака (или мочи), то орсин окисляется с включением азота и образуется пигмент или, вернее, смесь пигментов. Красное вещество, выделенное из леканоры, известно под названием орсеина. Лакмус является продуктом окисления лакмусового лишайника в присутствии поташа и извести, добавленных к аммиаку или источнику аммиака. Робике (1829) выделил орсин из лишайника, образующего пигмент, и обнаружил, что орсин реагирует с воздухом и аммиаком, превращаясь в вещество, неотличимое от орсеина. Прежде орсеин и лакмус, наряду с ализарином и индиго, имели некоторое значение в качестве красителей, однако они обладают плохой светопрочностью. Лакмус, выпускаемый только в Голландии, является одним из наиболее давно известных индикаторов (красный при pH=4,5, синий при pH=8,3). Оба

[1] Холгер Эрдтман; родился в 1902 г. в Эде (Швеция); доктор философии Стокгольмского университета (ученик Вестерберга и Эйлер-Челпина).

[2] Дж. Эдвардс мл.; родился в 1924 г. в Александрии (Луизиана, США); доктор философии Техасского университета.

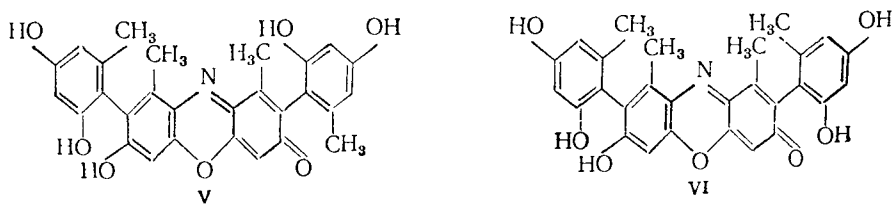
красителя при восстановлении превращаются в бесцветные лейкосоединения.

Наши современные знания в области химии лишайниковых красителей обязаны работам Муссо[1] (1955—1961). Методы, применявшиеся раньше для очистки орсеина, оказались недостаточно эффективными. Применяя распределительную хроматографию на порошкообразной целлюлозе или на кремнеземе, удалось выделить более 12 компонентов. Метод противоточного распределения Крэйга менее пригоден для препаративного разделения, но очень ценен для установления однородности препаратов, полученных после хроматографической очистки. Спектрографическое сравнение с модельными соединениями в сочетании с изучением продуктов разложения и синтетическими экспериментами привело к заключению, что эти пигменты являются производными феноксазона-2. Строение некоторых из них показано на схеме:



Образующийся из орсина I α-оксиорсеин представляет собой смесь таутомеров, феноксазона-2 (II) и феноксазона-7 (III) и образует два изомерных триацетата (IIa и IIIa). Анион IV является гибридом двух структур. В то время как α-оксиорсеин содержит один остаток орсина в положении 6, в двух других компонентах — β- и γ-оксиорсеинах, выделенных из смеси пигментов, имеются два остатка орсина, связанных с системой феноксазона.

β-Изомер обладает *транс*-конфигурацией, представленной формулой V, отвечающей одному из изомеров рацемической пары; γ-изомер является *мезо-цис*-формой VI:

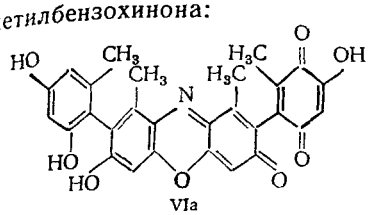


Эти *цис-транс*-изомеры превращаются друг в друга при 200 °С.

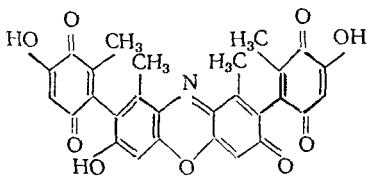
Сопутствующие вещества VIa и VIб образуются в результате окисления одного или обоих остатков орсина в остатки оксиметилбензохинона:

[1] Ганс Муссо; родился в 1925 г. в Камби (Эстония); доктор философии Геттингенского университета (ученик Брокмана).

симетилбензохинона:



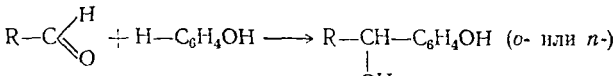
VIa



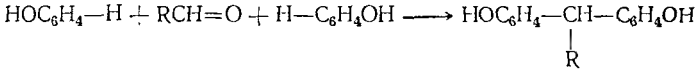
VIб

В других встречающихся пигментах гидроксил, находящийся в положении 7, замещен аминогруппой. Так, α-аминоорсеин является 7-аминоаналогом соединения II. Предварительное спектрографическое изучение лакмуса показало, что его индикаторные свойства связаны с превращениями красного 7-оксифеназона-2 и синего резонансного аниона (IV).

22.22 Конденсация с альдегидами. — Фенолы легко конденсируются с жирными и ароматическими альдегидами, сначала давая продукты типа альдольной конденсации, причем молекулы фенола реагируют в активных орто- или пара-положениях:

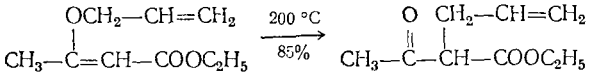


При надлежащем соотношении реагирующих веществ и при определенных условиях две молекулы фенола реагируют с одной молекулой альдегида:

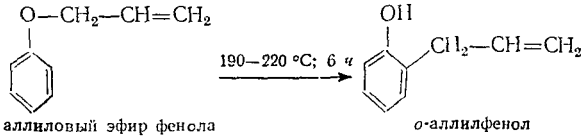


Конденсация такого типа может развиваться дальше, приводя к образованию полимерных соединений, и лежит в основе получения феноло-формальдегидных пластических масс.

22.23 Перегруппировка Клайзена. — В 1912 г., будучи уже в отставке после непрерывной педагогической деятельности и работая в своей частной лаборатории в Годесберге на Рейне, Клайзен обнаружил, что О-аллиловый эфир енольной формы этилового эфира ацетоуксусной кислоты перегруппировывается при нагревании в этиловый эфир С-аллилацетоуксусной кислоты:



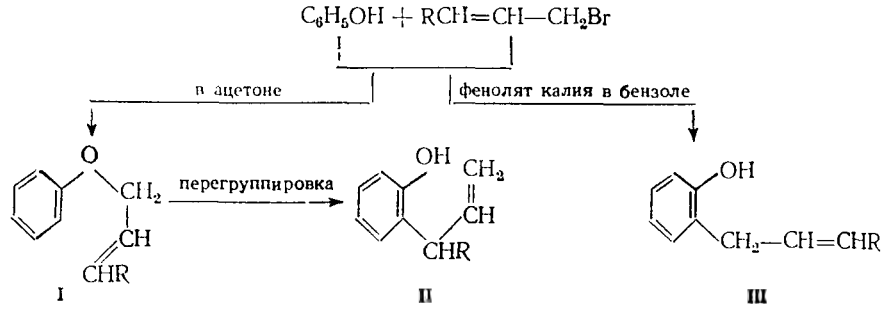
Насыщенные О-алкиловые эфиры устойчивы к нагреванию. Поскольку фенол в отношении кислотности и способности сочетаться с солями диазония сходен с енольной формой ацетоуксусного эфира, Клайзен занялся изучением поведения аллилового эфира фенола и установил, что при температуре кипения (т. кип. 192 °С) он медленно перегруппировывается, образуя с хорошим выходом *о*-аллилфенол (т. кип. 220 °С):



аллиловый эфир фенола — *о*-аллилфенол

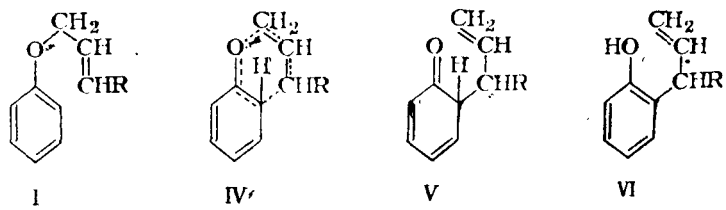
Оказалось, что эта перегруппировка имеет общий характер, и она нашла широкое применение. В последней работе Клайзена (1926), опубликованной за три года до смерти, когда ему было 79 лет, рассмотрен механизм перегруппировки, которая в настоящее время носит имя ученого. Уайт считает (1961), что предложенный Клайзеном механизм правилен во всех деталях.

Понимание механизма реакции возникло в результате изучения поведения аллиловых эфиров, содержащих различные заместители в аллильной группе, как, например, в эфире I, который имеет у γ-углеродного атома алкильный заместитель. Продуктом перегруппировки является α-замещенный *о*-аллилфенол II, а не γ-производное III:



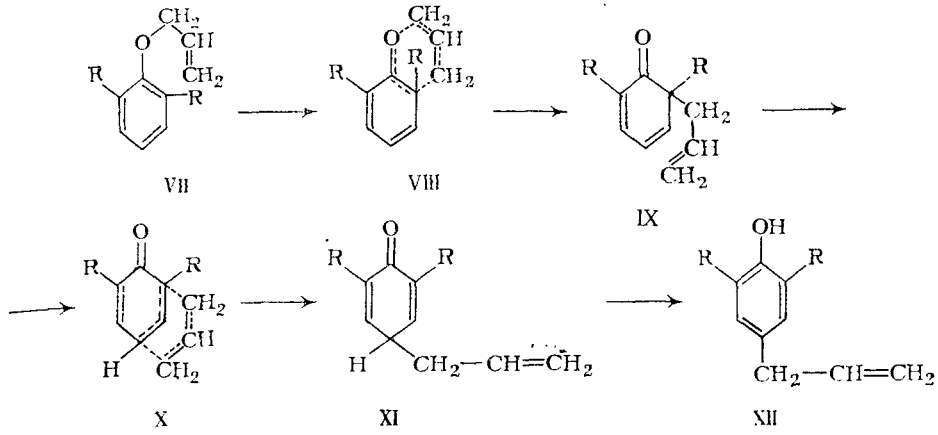
Таким образом, реакция заключается в миграции аллильной группы с одновременной аллильной перегруппировкой этой группы. В дальнейшем оказалось, что способы, предложенные Клайзеном для получения обоих изомеров, носят общий характер. Аллиловые эфиры, требующиеся для превращения в соединения типа II, получают взаимодействием бромистого аллила с фенолом в растворе ацетона в присутствии карбоната калия, добавленного для нейтрализации выделяющейся в процессе реакции бромистоводородной кислоты (выход аллилового эфира фенола 86—97%). С другой стороны, реакция между бромистым аллилом и безводным фенолятом калия, суспендированным в бензоле, приводит, главным образом, к С-аллильным производным типа III. Ацетон как полярный растворитель благоприятствует О-аллилированию, а неполярный бензол — С-аллилированию.

Поскольку эфиры I, *о*-положение которых свободно, перегруппировываются в о-аллилфенолы, и так как воздействию подвергается γ-углеродный атом аллильной группы, то реакция должна протекать через стадию циклического переходного состояния IV. Первичным продуктом взаимодействия является диенон V, который енолизуется в стабилизованный сопряжением *о*-аллилфенол VI:



Если оба *о*-положения аллилового эфира VII заняты, то аллильная группа мигрирует в пара-положение. Установлено, что и орто- и пара-перегруппировки являются внутримолекулярными реакциями первого порядка. Образование пара-соединения XII обусловлено превращением дизамещенного эфира VII через переходное состояние VIII в диенон IX, который не может быть стабилизован енолизацией и потому пере-

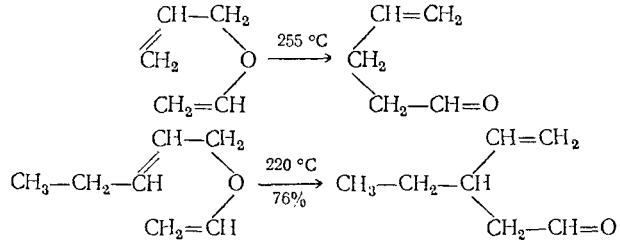
группировывается через промежуточную стадию X в диенон XI, а енолизация последнего приводит к образованию *п*-аллилфенола XII:



VII VIII IX X XI XII

Конрой[1] (1953) осуществил перегруппировку аллилового эфира 2,6-диметилфенола в присутствии малеинового ангидрида и выделил аддукт диенона IX, а Кертин[2] получил диенон в свободном виде, проводя реакцию между фенолятом натрия и бромистым аллилом в условиях перегруппировки Клайзена, но при 15 °С. Промежуточное соединение перегруппировывается при нагревании, образуя смесь пара-замещенного фенола (50%) и аллилового эфира (28%).

Хард[3] (1938) установил, что к аналогичной перегруппировке склонны также винил-аллиловые эфиры. Продуктами реакции в этом случае являются альдегиды, причем и здесь новая углерод-углеродная связь создается за счет γ-углеродного атома исходной аллильной группы:



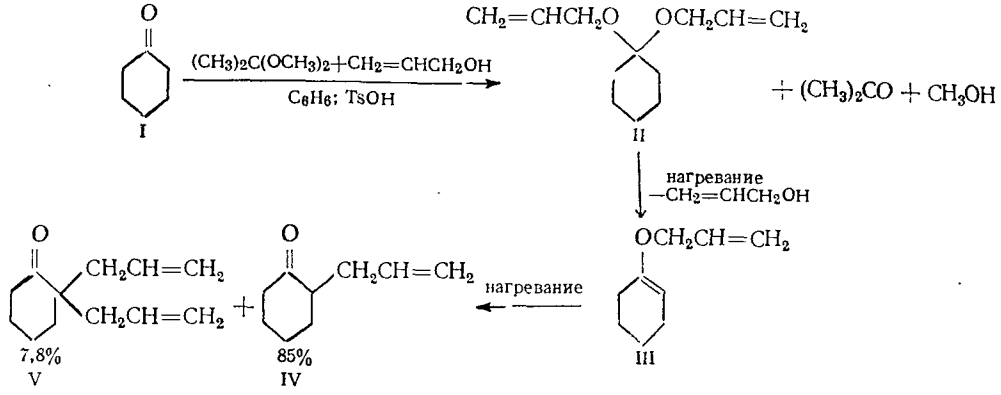
Хард получал винилаллиловые эфиры крекингом диаллилкеталя соответствующего кетона, а Лоретт (1961) изменил этот способ и разработал общий метод получения α-аллилкетонов, например IV. Диаллилкеталь II получают путем катализируемого кислотами кетоно-спиртового обмена, исходя из кетона I, аллилового спирта и легко доступного 2,2-диметоксипропана. Раствор этих трех соединений и *п*-толуолсульфокислоты в бензоле перегоняют с дефлегматором, чтобы удалить ацетон, метиловый спирт и бензол, после чего повышают температуру для

[1] Г. Конрой; родился в 1928 г. в Хамдене (Коннектикут, США); доктор философии Гарвардского университета (ученик Сторка).

[2] Д. Кертин; родился в 1920 г. в Филадельфии (США); доктор философии Иллинойского университета (ученик Прайса).

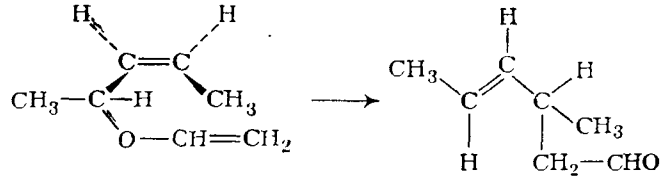
[3] Ч. Хард; родился в 1897 г. в Ютике (шт. Нью-Йорк, США); доктор философии Принстонского университета (ученик Л. Джонса).

крекинга кеталя II, и последующей перегруппировки эфира III. В результате получается 2-аллилциклогексанон IV вместе с незначительным количеством диаллилкетона V:



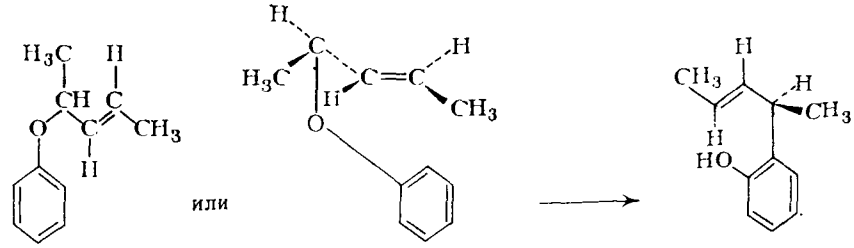
С некоторыми изменениями аллилацетон был синтезирован аналогично с общим выходом, достигавшим 90%.

Бургшталер[1] распространил эту реакцию на виниловые эфиры замещенных аллиловых спиртов и нашел (1960), что и *цис*-виниловый эфир I и его *транс*-изомер превращаются во время перегруппировки Клайзена, главным образом, только в *транс*-соединения II:



I II

Этот факт указывает, что геометрия переходного состояния сильно зависит от стабильности соединения. Александер[2] провел предварительное исследование перегруппировки (—)-*транс*-α,γ-диметилаллилфенилового эфира III и получил оптически активное вещество. На основании этих наблюдений Бургшталер пришел к заключению, что ориентация в переходном состоянии может быть выражена формулой IV, продукт реакции обладает *транс*-конфигурацией V и конфигурация его асимметрического центра энантиомерна конфигурации, имеющейся у соединения III:



III IV V

[1] Альберт В. Бургшталер; родился в 1928 г. в Гранд-Рапидсе (Мичиган, США); доктор философии Гарвардского университета (ученик Сторка).

[2] Эллиот Александер (1920—1950); родился в Канзас-Сити (Миссури, США); доктор философии Колумбийского университета (ученик Коупа).

Эта перегруппировка более подробно описана Марвеллом и Стивенсоном (1960). Они изображают соединение IV в виде квазикресла, что, по мнению Бургшталера, предпочтительнее, чем приведенное выше изображение. При помощи меченого углерода ^{14}C эта перегруппировка изучалась также Шмидом (1958).

Джеррард[1] (1957) установил, что при взаимодействии аллилового эфира фенола с треххлористым бором при —80 °С и последующем гидролизе продукта реакции образуется исключительно *о*-аллилфенол.

22.23а Перегруппировка аллилсульфонов. — Новая реакция, дающая возможность удлинять углеродную цепь, заключается в термическом элиминировании двуокиси серы из сульфонов, содержащих хотя бы одну аллильную группу (ЛяКомб, 1961). Обычно, если обе группы аллильные, выходы бывают высокие, как, например, в случае превращения диаллилсульфона в гексадиен-1,5:

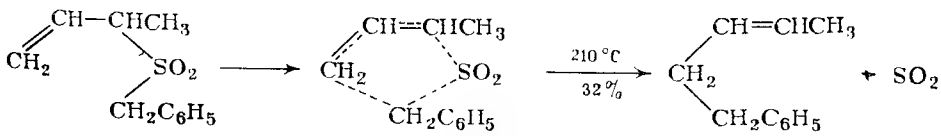
$$CH_2{=}CH{-}CH_2{-}SO_2{-}CH_2{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow[79\%]{375\ ^\circ C} CH_2{=}CH{-}(CH_2)_2{-}CH{=}CH_2 + SO_2$$

В противоположность этому ди-*н*-бутилсульфон вполне устойчив при 400 °С. Приведенные ниже примеры показывают, что при наличии одной аллильной группы выходы ниже, но все же практически достаточно велики:

$$CH_2{=}CCl{-}CH_2{-}SO_2{-}C_6H_{13}\text{-}н \xrightarrow[65\%]{190\ ^\circ C} CH_2{=}CCl{-}CH_2{-}C_6H_{13}\text{-}н + SO_2$$

$$CH_2{=}CCl{-}CH_2{-}SO_2{-}(CH_2)_2{-}OCOCH_3 \xrightarrow[56\%]{180\ ^\circ C} CH_2{=}CCl{-}(CH_2)_3{-}OCOCH_3 + SO_2$$

Из термического разложения α-метилаллилбензилсульфона I, приводящего к образованию 5-фенилпентена-2 (III) и двуокиси серы следует, что в процессе реакции происходит аллильная перегруппировка аллильного радикала, совершающаяся через циклическое переходное состояние II. Образование циклического переходного состояния происходит также при нагревании аллил-*трет*-амилсульфона при 250 °С, однако при 350 °С доминирует свободнорадикальный механизм:

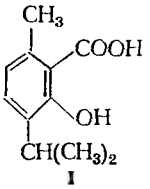


I II III

Для термического разложения аллиларилсульфонов требуется более высокая температура и продукт получается с низким выходом. Так, например, аллилфенилсульфон разлагается при 300—400 °С с образованием аллилбензола с выходом 6%. *о-Метил-* и *п*-хлорпроизводные дают обычные продукты разложения — *о*-аллилтолуол и *п*-хлораллилбензол соответственно, причем выходы очень низкие. При нагревании бензилизопропилсульфона до 384 °С от него тоже отщепляется двуокись серы и образуются с небольшим выходом изобутилбензол и дибензил.

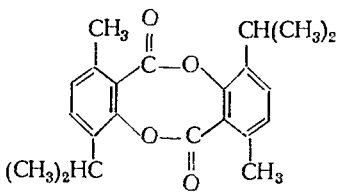
[1] Уильям Джеррард; родился в 1900 г. в Тилдсли (Ланкашир, Англия); доктор философии Лондонского университета.

22.24 Клатраты. — Дегидратация *о*-тимотовой кислоты I

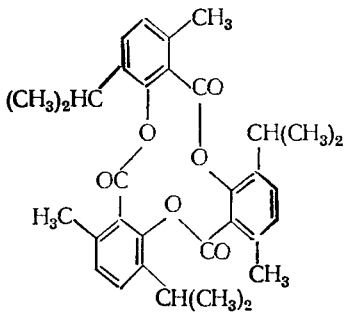


I

при действии P_2O_5 и ксилола приводит к образованию ди-*о*-тимотида II и три-*о*-тимотида III (Бэкер, 1952):



II



III

Три-*о*-тимотид III кристаллизуется из бензола, хлороформа или *н*-гексана в виде очень устойчивых сольватов, из которых растворитель удаляется только при нагревании до 180 °С в вакууме. Эти комплексы называют клатратами (от лат. clathri—решетка); они похожи на соединения включения с мочевиной (см. том I; 4.18) за исключением того, что основой («хозяином») является полая внутри молекула ковалентного соединения. Рентгенокристаллографическое исследование кристаллов этих клатратов показало наличие энантиоморфных форм, напоминающих пропеллер с тремя лопастями с противоположным наклоном,

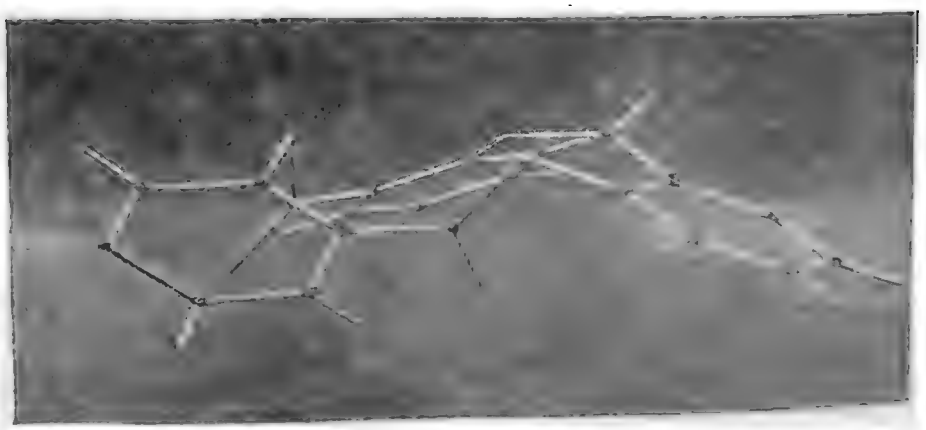


Рис. 21.

как это видно (рис. 21) из модели кольцевой системы компонента «хозяина» одной из энантиоморфных форм комплекса (Поуэлл[1], 1952).

[1] Х. М. Поуэлл; родился в 1906 г. в Ковентри (Англия); член Королевского общества.

Вследствие того, что рацемизация в растворе происходит очень быстро, добавление к насыщенному раствору правовращающего кристалла в качестве затравки приводит к кристаллизации всей массы в виде (+)-энантиомера. Таким способом получают оптически активное соединение без применения оптически активного расщепляющего реагента. Если аддукт образуется с растворителем, представляющим собой рацемическую смесь, то каждый кристалл в зависимости от формы его полости предпочтительно включает молекулу либо (+)-, либо (—) формы растворителя; для оставшихся невключенными молекул эта полость достаточно велика по объему, но не подходит по конфигурации.

Чтобы разделить *втор*-бутилбромид в его раствор для затравки был внесен кристалл. Большое (—)-вращение образующегося кристаллического вещества, обусловленное главным образом присутствием три-*о*-тимотида, быстро уменьшалось в результате рацемизации и оставалось меньшее, но постоянное (—)-вращение, вызванное (—)-*втор*-бутилбромидом.

ВОПРОСЫ И УПРАЖНЕНИЯ

1. Сравните влияние *о*-, *м*- и *п*-нитрогрупп на диссоциацию фенола и анилина (см. табл. 19 и 20).
2. Приведите примеры изменения физических свойств, связанные с образованием хелатов.
3. Укажите ряд опытов, посредством которых можно доказать, что салигенин (22.16) содержит одну фенольную гидроксильную группу и одну спиртовую.
4. Предложите метод синтеза 4-этилпирокатехина.
5. Укажите стадии синтеза следующих соединений, исходя из бензола:
   а) анизола;
   б) пирокатехина;
   в) *о*-аминофенола;
   г) *п*-аминофенола;
   д) 4-*н*-гексилрезорцина.
6. Укажите качественные реакции, при помощи которых можно отличать друг от друга следующие вещества:

$$C_6H_5OCH_2COOH, \quad n\text{-}CH_3COC_6H_4OH, \quad C_6H_5OCOCH_3, \quad C_6H_5COCH_2OH$$

7. Напишите схемы синтезов α- и β-нафтола, исходя из бензола или анизола и янтарного ангидрида.
8. Укажите путь превращения *п*-аминофенола в 2-бром-4-аминофенол.

Глава 23*

АРОМАТИЧЕСКИЕ ГАЛОИДПРОИЗВОДНЫЕ

23.1 **Свойства.** — Наиболее употребляемые ароматические галоидные соединения, применяемые чаще всего для синтетических целей или в качестве растворителей, приведены в табл. 22.

Таблица 22

Галоидные арилы

Название	Формула	Т. пл. °С	Т. кип. °С
Фторбензол	C_6H_5F	—45	85
Хлорбензол	C_6H_5Cl	—45	132
Бромбензол	C_6H_5Br	—30,6	155,5
Иодбензол	C_6H_5I	—29	188,5
о-Хлортолуол	*о*-$CH_3C_6H_4Cl$	—36	159
м-Хлортолуол	*м*-$CH_3C_6H_4Cl$	—48	162
п-Хлортолуол	*п*-$CH_3C_6H_4Cl$	7	162
о-Бромтолуол	*о*-$CH_3C_6H_4Br$	—26	182
м-Бромтолуол	*м*-$CH_3C_6H_4Br$	—40	184
п-Бромтолуол	*п*-$CH_3C_6H_4Br$	28	184
о-Броманизол	*о*-$CH_3OC_6H_4Br$	Жидкость	222
п-Броманнзол	*п*-$CH_3OC_6H_4Br$	11	223
п-Бромдиметиланилин	*п*-$(CH_3)_2NC_6H_4Br$	55	264
о-Дихлорбензол	$C_6H_4Cl_2$ (1,2)	Жидкость	179
п-Дихлорбензол	$C_6H_4Cl_2$ (1,4)	53	173
1,2,4-Трихлорбензол	$C_6H_3Cl_3$ (1,2,4)	17	213
1,2,3,4-Тетрахлорбензол	$C_6H_2Cl_4$ (1,2,3,4)	46	254
1,2,4,5-Тетрахлорбензол	$C_6H_2Cl_4$ (1,2,4,5)	138	245
Гексахлорбензол	C_6Cl_6	228	332

* Перевод Э. М. Бамдас.

Продолжение табл. 22

Название	Формула	Т. пл. °С	Т. кип. °С
п-Дибромбензол	*п*-$C_6H_4Br_2$	89	218
о-Бромхлорбензол	C_6H_4ClBr (1,2)	Жидкость	199
п-Бромхлорбензол	C_6H_4ClBr (1,4)	67	196
о-Бромиодбензол	C_6H_4BrI (1,2)	Жидкость	257
п-Бромиодбензол	C_6H_4BrI (1,4)	92	252
о-Хлориодбензол	C_6H_4ClI (1,2)	Жидкость	235
п-Хлориодбензол	C_6H_4ClI (1,4)	57	227

23.2 Получение. — Водород в бензольном ядре легко замещается атомами хлора и брома при взаимодействии с галоидами в присутствии хлорного или бромного железа, хлористого алюминия или иода. Менее активный галоид — иод — реагирует значительно труднее, так как образующийся иодистый водород восстанавливает получающееся иодпроизводное и устанавливается неблагоприятное равновесие:

$$ArH + I_2 \rightleftarrows ArI + HI$$

Однако равновесие может быть смещено проведением реакции в присутствии окислителей, разрушающих образующийся иодистый водород. Для этой цели применяют иодноватую кислоту и окись ртути, но обычно предпочитают азотную кислоту ($d = 1{,}50$), которую добавляют к избытку углеводорода:

$$C_6H_6 + I_2 \xrightarrow[86-87\%]{HNO_3;\ \text{кипячение}} C_6H_5I$$

Иодирование фталевого ангидрида и *м*-динитробензола иодом в присутствии олеума при 65 и 160 °С приводит к образованию тетраиодфталевого ангидрида с 80—82%-ным выходом и соответственно 1,3-динитроиодбензола с выходом 67—70% (Флетчер, 1960).

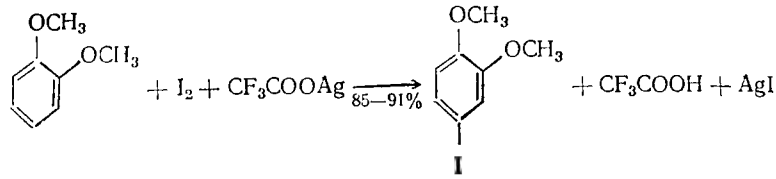
Ароматические иодпроизводные получают также взаимодействием арилмагнийгалогенидов с дииодацетиленом (Франсен, 1954):

$$2C_6H_5MgBr + IC{\equiv}CI \longrightarrow 2C_6H_5I + BrMgC{\equiv}CMgBr$$

По окончании реакции ацетилендимагнийбромид гидролизуют разбавленной кислотой, в результате чего выделяется ацетилен, а иодистый арил легко отделяют с выходом до 95%.

Интересным способом иодирования вератрола является постепенное добавление суспензии иода в хлороформе к смеси вератрола и сухой серебряной соли трифторуксусной кислоты (Янссен, 1956). Серебряную соль получают прибавлением трифторуксусной кислоты к суспензии свежеосажденной влажной окиси серебра с последующим упариванием фильтрованного раствора. Применим также и имеющийся в продаже ацетат серебра, но в этом случае выход снижается до 75—80%. Реакция

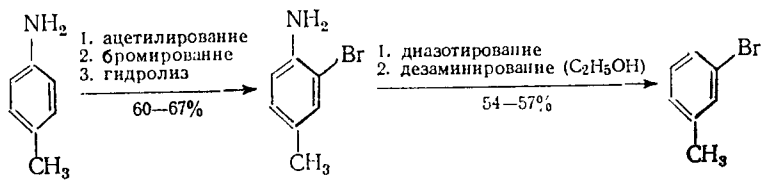
легко протекает благодаря активирующему влиянию *п*-метоксильной группы:



вератрол

Анилин под действием иода в присутствии водного раствора бикарбоната натрия дает *п*-иоданилин. При взаимодействии 2,4-динитрохлорбензола с иодистым натрием в диметилформамиде получается 2,4-динитроиодбензол; выход 65—71%. Обычным препаративным методом получения хлортолуолов и бромтолуолов является реакция Зандмейера.

м-Бромтолуол может быть получен из *п*-толуидина через *м*-толуидин или по схеме, приведенной ниже:

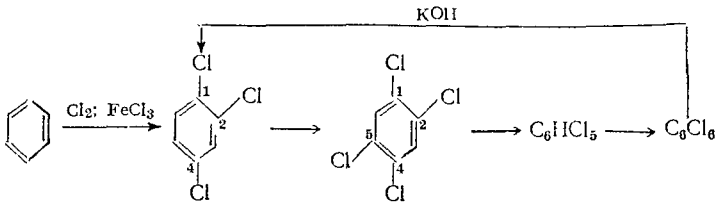


Реакция Зандмейера считается лучшим способом получения *о*-бромхлорбензола, *о*- и *п*-бромиодбензолов и хлориодбензолов. Фторбензол (выход 51—57%), о- и *п*-бромфторбензолы (выходы около 70—80%) готовят по методу Шимана (21,25). Некоторые *п*-дигалоидбензолы могут быть получены с удовлетворительным выходом путем прямого галоидирования; *п*-изомеры образуются в качестве главного продукта наряду с меньшим количеством о-дигалоидпроизводных. Поскольку все симметрично замещенные *п*-изомеры в отличие от сопровождающих их *о*-изомеров являются твердыми веществами, их легко очистить кристаллизацией.

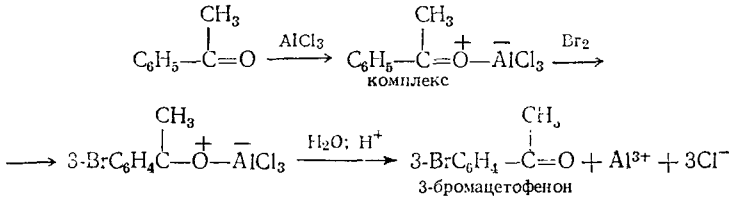
п-Дибромбензол был получен бромированием бензола в присутствии хлористого алюминия или бромного железа, причем выход в первом случае составлял 61—71%, а во втором 85%; в аналогичных условиях из хлорбензола был получен *п*-бромхлорбензол с выходами 77 и 88% соответственно. *п*-Бромпроизводные анизола и диметиланилина легко синтезировать и путем прямого бромирования в отсутствие катализатора.

Дихлорирование бензола в присутствии хлористого алюминия приводит к преимущественному образованию твердого *п*-дихлорбензола, используемого как средство против моли. Наряду с пара-изомером образуется в количестве ~30% жидкий орто-изомер, который применяется в качестве растворителя для специальных целей, чему не мешает присутствие в нем небольших примесей мета- и пара-изомеров. Выход *о*-дихлорбензола повышается при использовании в качестве катализатора хлорного железа. Дальнейшее хлорирование приводит главным образом к образованию 1,2,4-трихлорбензола, который получается также при обработке стереоизомерных гексахлорбензолов щелочью. Главным продуктом тетрахлорирования является симметричное 1, 2, 4, 5-производное, а введение пятого и шестого атомов галоида, хотя и воз-

можно, но с возрастающими трудностями (см. 23.12):



Представляет интерес способ получения 3-бромацетофенона (Пирсон[1], 1960). К порошкообразному хлористому алюминию (1,7 *моль*), перемешиваемому мешалкой, заканчивающейся прочной серповидной лопастью из политетрафторэтилена, медленно приливают ацетофенон (0,7 *моль*). Теплота образования комплекса повышает температуру смеси до 180 °С, и к концу добавления ацетофенона реакционная масса расплавляется и легко поддается перемешиванию. Затем прибавляют бром (0,8 *моль*) при 80—85 °С и смесь нагревают до тех пор, пока она не затвердеет. Охлажденную спекшуюся массу по частям добавляют к смеси льда с соляной кислотой; выход 3-бромацетофенона составляет 70—75%; т. пл. препарата 8 °С:



Бромирование ацетофенона в эфире в присутствии каталитического количества хлористого алюминия приводит к фенацилбромиду, выход которого составляет 88—96%. Однако образующийся в отсутствие растворителя комплекс (1 : 1) блокирует атаку метильной группы, вероятно, из-за положительного заряда, находящегося близ метильной группы. Этот комплекс, возможно, имеет строение восьмичленного цикла. Вторая молекула хлористого алюминия значительно повышает активность брома в этом процессе, образуя с ним комплекс $Br^+[AlCl_3Br]^-$.

Два других наблюдения особенно подчеркивают зависимость направления замещения от условий, в которых проводится реакция. Так, бромирование 4,4′-динитродифенилметана в кипящем четыреххлористом углероде в присутствии следов I_2 протекает медленно (7 суток) и приводит к образованию 4,4′-динитродифенилдибромметана с выходом 41%, в то время как при бромировании в серной кислоте в течение 3 *ч* при комнатной температуре в присутствии ионов серебра (Ag_2SO_4) получается 2,2′-дибромпроизводное с выходом 94% (Горвин, 1955). При бромировании *о*-оксиацетофенона в безводной уксусной кислоте получается ω-бромпроизводное, а бромирование в 80%-ной уксусной кислоте приводит к образованию 4-бромпроизводного (Быу-Хой[2], 1955). Высшие кетоны, например 4-оксистеарофенон, 2- и 4-ацетилнафтол-1 бромируются только в ядро.

---

[1] Д. Е. Пирсон; родился в 1914 г. в Медисоне (Висконсин, США); доктор философии Иллинойсского университета (ученик Марвелла).

[2] Н. Ф. Быу-Хой; родился в 1915 г. в Хуэ (Вьетнам); доктор философии Парижского университета (ученик Рамар-Люка).

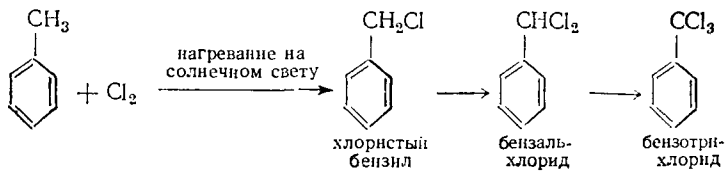
23.3 Галоидирование боковых цепей. — Процесс бромирования или хлорирования толуола, катализируемый кислотами Льюиса, протекает с образованием почти одинаковых количеств орто- и пара-галоидпроизводных (табл. 23). Если же на углеводород действовать

Таблица 23

Производные толуола, содержащие галоид в боковой цепи

Название	Формула	Т. пл. °С	Т. кип. °С
Хлористый бензил	$C_6H_5CH_2Cl$	Жидкость	179
Бензальхлорид	$C_6H_5CHCl_2$	Жидкость	206
Бензотрихлорид	$C_6H_5CCl_3$	—5	221
Бромистый бензил	$C_6H_5CH_2Br$	Жидкость	199
Иодистый бензил	$C_6H_5CH_2I$	24	98 (11 *мм рт. ст.*)

хлором или бромом при температуре кипения в отсутствие катализатора, предпочтительно на свету, то галоид атакует боковую метильную группу быстрее, чем ядро, причем последовательно получаются моно-, ди- и тригалоидпроизводные:



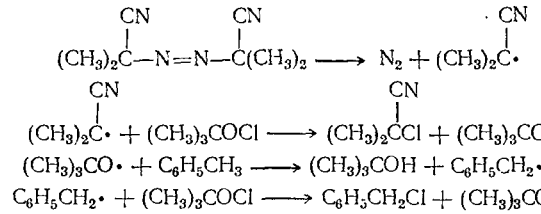
Реакция напоминает хлорирование метана, но протекает быстрее вследствие активирующего влияния фенильной группы. Ароматические углеводороды с другими алкильными боковыми цепями (исключая третичный бутил) реагируют аналогично. Реакция протекает по свободнорадикальному механизму, что следует из того факта, что хлорированию боковой цепи способствует проведение процесса в газовой фазе при 400—600 °С, а также из наблюдения, что N-бромсукцинимид взаимодействует с толуолом в присутствии перекиси бензоила, образуя бромистый бензил с выходом 64%. В отсутствие перекиси основным направлением реакции является замещение в пара-положение ядра. Караш (1939) нашел, что хлор вступает в боковую цепь также под действием хлористого сульфурила в присутствии перекисей, например:

$$C_6H_5CH_3 + SO_2Cl_2 \xrightarrow[80\%]{(C_6H_5CO)_2O_2;\ 15\ мин} C_6H_5CH_2Cl + SO_2 + HCl$$

Под каталитическим влиянием перекиси процесс протекает быстро даже в темноте, в то время как в отсутствие перекиси эта же реакция, ускоряемая светом, заканчивается только в течение 7 *ч*.

трет-Бутилгипохлорит является эффективным средством для проведения хлорирования по свободнорадикальному механизму в очень мягких условиях (Уоллинг, 1960). Так, при его взаимодействии с толуолом при 40 °С в присутствии азо-бис-изобутиронитрила в качестве ини-

шатора получается хлористый бензил (84%), бензальхлорид (4%), и *трет*-бутиловый спирт (97%):



Кроме того, получается 1—3% каждого из хлортолуолов, хлор-*трет*-бутиловый спирт, хлористый метил и ацетон. Применение этого метода к олефинам приводит к образованию аллилхлоридов с хорошим выходом (Уоллинг, 1961). Реакционная способность аллильных связей С—Н увеличивается в последовательности: третичные>вторичные>первичные. Продукты замещения, образующиеся без перемещения двойной связи, сохраняют свою *цис-транс*-конфигурацию.

Бромирование этилбензола под действием солнечного света при 0 °С дает сначала α-фенилбромэтан $C_6H_5CHBrCH_3$, а затем α,α-фенилдибромэтан $C_6H_5CBr_2CH_3$. *н*-Пропилбензол реагирует аналогичным образом. Бромирование этилбензола при температуре кипения приводит к образованию смеси α-фенилбромэтана и α,β-фенилдибромэтана $C_6H_5CHBrCH_2Br$. Хлорирование этилбензола на холоду с облучением дает α-фенилхлорэтан, а хлорирование кипящего этилбензола на рассеянном дневном свету — смесь α- и β-хлорпроизводных и α,β-дихлорид.

Все бензил- и бензальгалогениды, а также бензотригалогениды представляют собой жидкости (см. табл. 23), за исключением иодистого бензила, низкоплавкого твердого вещества, которое получается при взаимодействии хлористого бензила с иодистым калием в кипящем спирте. Все перечисленные галоидпроизводные легко гидролизуются влажным воздухом и являются сильными лакриматорами. Бромистый бензил и иодистый бензил вызывают сильное слезотечение и болезненное опухание глаз при концентрациях 0,004 *мг/л* и 0,002 *мг/л* соответственно. ω-Хлорацетофенон $C_6H_5COCH_2Cl$ (хлористый фенацил; т. пл. 54 °С, т. кип. 245 °С) является еще более сильным лакриматором, действующим уже при концентрации 0,0003 *мг/л*. Он нашел применение как химическое отравляющее средство; его распыляют в твердом виде или в растворе путем взрывания в гранатах или поджиганием смеси с черным порохом. ω-Хлорацетофенон готовят хлорированием ацетофенона в растворе уксусной кислоты.

Галоидные соединения типа $ArCHF_2$ и $ArCF_3$ могут быть получены при взаимодействии соответствующих альдегидов или кислот с четырехфтористой серой (У. Смит[1], 1960). При взаимодействии бензойной кислоты с SF_4 при комнатной температуре получается фторангидрид бензойной кислоты (реакция 1а), а при более высокой температуре — бензотрифторид (реакция 1б):

$$C_6H_5COOH + SF_4 \longrightarrow \underset{\text{фторангидрид бензойной кислоты}}{C_6H_5COF} + HF + SOF_2 \qquad (1а)$$

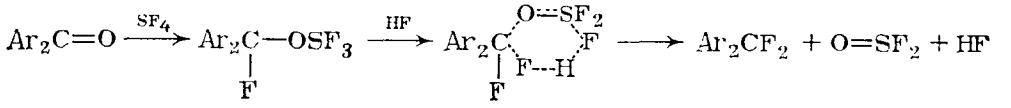
$$C_6H_5COF + SF_4 \longrightarrow \underset{\text{бензотрифторид}}{C_6H_5CF_3} + SOF_2 \qquad (1б)$$

[1] Уильям К. Смит, родился в 1925 г. в Женеве (штат Нью-Йорк, США); доктор философии Иллинойсского университета (ученик Одрита).

Бензальдегид реагирует с образованием бензальфторида (реакция 2):

$$C_6H_5CHO + SF_4 \longrightarrow C_6H_5CHF_2 + SOF_2 \qquad (2)$$

Эта реакция обычно применима к соединениям как жирного, так и ароматического ряда, причем двойные и тройные связи при этом не затрагиваются. Двуокись углерода превращается под действием четырехфтористой серы сначала в карбонилфторид (фторангидрид угольной кислоты COF_2), а затем в четырехфтористый углерод. Замечено, что карбоновые кислоты реагируют гораздо быстрее, чем ангидриды, и это навело на мысль, что фтористый водород, образующийся на первой стадии (реакция 1а), ускоряет эту реакцию. И действительно, применение HF в качестве катализатора повысило выход дифтордифенилметана из бензофенона с 10 до 97%. Возможно, что катализатор принимает участие в образовании циклического переходного состояния:



Еще более активными катализаторами являются BF_3, AsF_3, PF_5, TiF_4.

Большим недостатком четырехфтористой серы является то, что при ее применении необходимо работать под давлением в аппаратах из фторустойчивых сплавов. Эти же реакции могут быть проведены (Шеппард[1], 1965) в лабораторных условиях в стекле, полиэтилене или в металлических сосудах с применением фенилтрифторида серы (т. кип. 48 °C при 2,6 *мм рт. ст.*), получаемого взаимодействием дифенилдисульфида с дифторидом серебра в фреоне-113*:

$$(C_6H_5S)_2 + 6AgF_2 \xrightarrow[56-61\%]{} 2C_6H_5SF_3 + 6AgF$$

Жидкий фенилтрифторид серы медленно разрушает стекло, но может храниться неограниченно долго в бутылях из алюминия или из политетрафторэтилена (тефлона). Реакцию фенилтрифторида серы с бензальдегидом проводят при нагревании до 100 °C в стеклянной колбе, присоединенной к дефлегматору; образующийся бензальфторид отгоняют затем в вакууме (т. кип. 45 °C при 15 *мм рт. ст.*). Второй продукт реакции — фенилсульфинилфторид (т. кип. 60 °C при 2,5 *мм рт. ст.*) получается с выходом 82—89%:

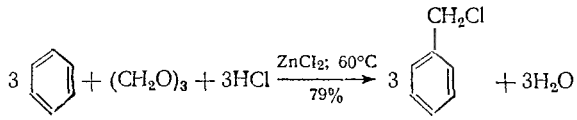
$$C_6H_5CHO + C_6H_5SF_3 \xrightarrow[71-80\%]{} C_6H_5CHF_2 + C_6H_5SOF$$

23.4 Хлорметилирование. — Хлорметильная группа $-CH_2Cl$ может быть непосредственно введена в ядро по способу, сходному с реакцией Фриделя — Крафтса, а именно взаимодействием с форм-

* Фреон-113 представляет собой 1,1,2-трихлор-1,2,2-трифторэтан; т. кип. 47 °C.

[1] Уильям А. Шеппард; родился в 1928 г.; в Гамильтоне (Онтарио, США); доктор философии Массачусетского технологического института (ученик Робертса и Сваина).

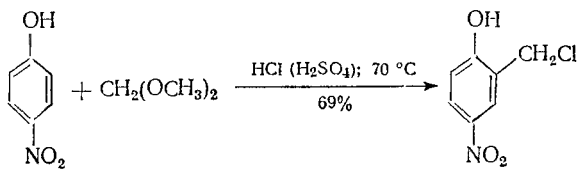
альдегидом и хлористым водородом в присутствии таких катализаторов, как хлористый цинк или хлористый алюминий (реакция Блана). Хлористый бензил, например, может быть получен с хорошим выходом при пропускании газообразного хлористого водорода через суспензию параформальдегида и безводного хлористого цинка в бензоле. Параформальдегид деполимеризуется под действием хлористого водорода, и бензол конденсируется под влиянием катализатора с формальдегидом или с продуктом соединения последнего с хлористым водородом $HOCH_2Cl$, давая главным образом хлористый бензил:



Кроме того, образуется небольшое количество *п*-ксилилендихлорида $ClCH_2C_6H_4CH_2Cl$ (т. пл. 100 °С). Формальдегид может быть заменен метилалем $CH_2(OCH_3)_2$ или хлорметиловым эфиром, получаемым по следующей реакции:

$$(CH_2O)_3 + 3CH_3OH + 3HCl \longrightarrow 3CH_3OCH_2Cl + 3H_2O$$

Иногда хлористый цинк сплавляют с небольшим количеством хлористого алюминия, чтобы повысить активность, или даже заменяют более сильным катализатором, а в некоторых случаях достаточно катализирующего влияния одной минеральной кислоты, как, например, при получении 2-окси-5-нитробензилхлорида (т. пл. 130 °С):



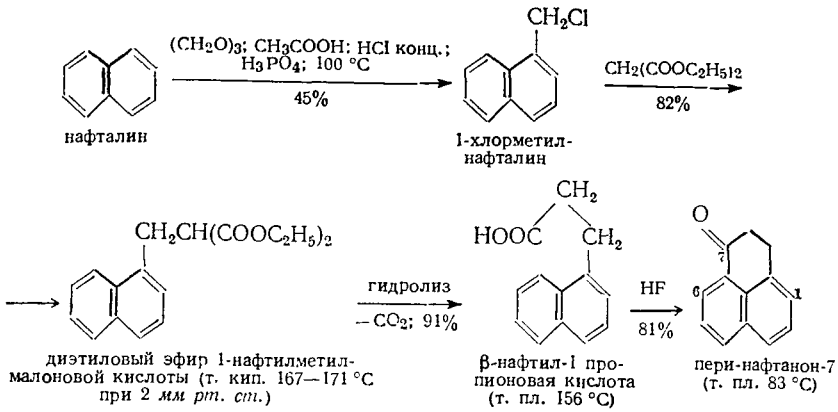
При хлорметилировании наблюдается большинство затруднений и характерных особенностей, присущих реакции алкилирования по Фриделю — Крафтсу. Так, здесь такое же влияние ориентантов, кроме того обычно образуется некоторое количество полизамещенных продуктов; в первом приведенном примере хлористый бензил получается с примесью *п*-дизамещенного продукта. Введение хлорметильной группы происходит, возможно, при более мягких условиях, и более селективно, чем алкилирование по Фриделю — Крафтсу, и реакцию Блана с последующим восстановлением иногда применяют для синтеза разных метилпроизводных по схеме:

$$ArH \longrightarrow ArCH_2Cl \longrightarrow ArCH_3$$

Восстановление проводят цинком в уксусной кислоте или хлористым оловом.

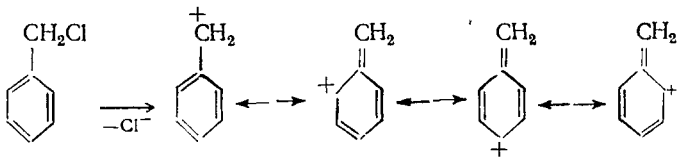
Большое значение реакции хлорметилирования заключается в том, что продуктами этой реакции являются активные галоидные соединения, способные превращаться в соединения разных классов: $ArCH_2OH$, $ArCH_2OCH_3$, $ArCH_2CN$, $ArCH_2COOH$, $ArCH_2N(CH_3)_2$. В качестве примера использования этой реакции для синтетических целей

можно привести введение в нафталин карбоксилсодержащей боковой цепи, необходимой для образования нового кольца:



Для получения соединений типа ArCHClR были использованы ацетальдегид и некоторые высшие альдегиды. В одном особом случае описано также применение реакции иодметилирования.

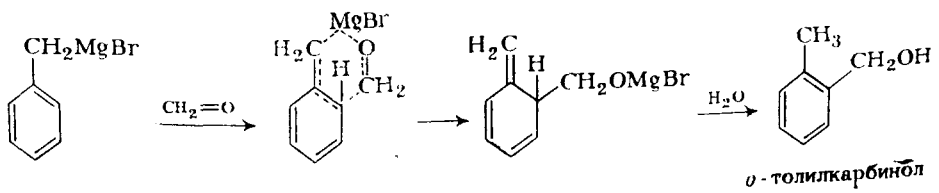
23.5 Реакционная способность. — Соединения типа галоидного бензила более активны, чем галоидные алкилы, и в отношении реакционной способности их можно сравнить с галоидными аллилами. Активность галоидных бензилов обусловлена образованием карбониевого иона с делокализацией положительного заряда в орто- и пара-положения и в боковую цепь:



Как известно, галоидные аллилы в процессе реакций замещения частично перегруппировываются (аллильная перегруппировка):

$$C_6H_5CH{=}CHCH_2Br \longrightarrow \underset{\text{(продукт перегруппировки)}}{C_6H_5CH(OOCCH_3)CH{=}CH_2} + \underset{\text{(нормальный продукт)}}{C_6H_5CH{=}CHCH_2OOCCH_3}$$

В случае же галоидных бензилов обычно образуются нормальные продукты — соединения типа бензила $C_6H_5CH_2A$, так как резонансные структуры бензил-иона с зарядом в ядре не имеют решающего значения и не определяют места атаки реагентами. Однако при некоторых конденсациях бензилмагнийгалогенидов происходят перегруппировки типа аллильной (Тиффено). Так, взаимодействие магнийбромбензила с формальдегидом приводит к образованию не нормального продукта $C_6H_5CH_2CH_2OH$, а о-толилкарбинола, вероятно, через циклическое переходное состояние:



о-толилкарбинол

Точно так же к *о*-толилпроизводным, являющимся продуктами аллильной перегруппировки, приводит конденсация магнийбромбензила с хлорангидридами и ангидридами кислот; при взаимодействии с кетонами, двуокисью углерода и сложными эфирами получаются нормальные бензильные производные. Это же явление было подтверждено Гильманом, который нашел, что гриньяровское соединение, приготовленное из хлорангидрида коричной кислоты, даже с двуокисью углерода образует в основном продукты типа $C_6H_5CH(A)CH{=}CH_2$.

В противоположность галоидным бензилам, производные бензола с галоидом в ядре гораздо менее реакционноспособны, чем соответствующие галоидные алкилы, и сравнимы с галоидными винилами. Инертный характер галоидных арилов и винилов обусловлен более благоприятными условиями для резонанса в их молекулах, чем в образующихся из них ионах; это приводит к уменьшению расстояния между углеродом и галоидом в молекуле и упрочению связи между ними. В отсутствие активирующих групп, галоидные арилы инертны к щелочам, за исключением тех случаев, когда реакцию ведут при высокой температуре и большом давлении (например, реакция: хлорбензол → фенол; 300 °С) и часто они могут быть очищены от трудноотделимых примесей посредством отгонки с водяным паром из смесей с водными щелочами. В отличие от галоидных алкилов, хлор- и бромбензолы не реагируют с водной окисью серебра, спиртовым раствором аммиака и этилатом натрия даже при нагревании до 100—150 °С. Практически ценными реакциями с участием атомов галоидов являются реакции с некоторыми металлами и цианистой медью, подробно рассматриваемые в следующем разделе.

23.6 Реакции с натрием и магнием. — Галоидные арилы вступают обычно в реакцию Вюрца—Фиттига под действием металлического натрия. Бромистые и иодистые арилы реагируют, кроме того, с магнием в присутствии эфира, давая соответствующие гриньяровские соединения. Процесс обычно начинается не так быстро, как в случае галоидных алкилов, но арилмагнийбромиды и иодиды получаются тем не менее достаточно легко и с хорошим выходом и имеют очень большое значение для препаративной органической химии. Ограничения, встречающиеся в алифатическом ряду (несовместимость групп), здесь почти не известны, хотя пространственные препятствия иногда имеют значение. Так, атом брома, находящийся между двумя примыкающими к нему в орто-положениях заместителями, одним из которых является хлор, может реагировать ненормальным путем. Однако из о- и *п*-бромхлорбензолов гриньяровские монопроизводные получаются вполне удовлетворительно; растворы $n\text{-}ClC_6H_4MgBr$ отличаются наблюдаемой в темноте люминесценцией, вызванной медленным окислением воздухом. *п*-Бромдиметиланилин также образует реактив Гриньяра — $n\text{-}(CH_3)_2NC_6H_4MgBr$. Хлорсодержащие ароматические соединения в обычных условиях недостаточно реакционноспособны для образования соответствующих реактивов Гриньяра, но часто для их получения успешно используют метод активирования по Гильману, заключающийся в применении смеси хлористого арила с бромистым этилом. Во всех других реакциях, кроме реакции карбонилирования, присутствие магнийбромэтила в растворе является нежелательным. В остальных случаях применим видоизмененный способ, предложенный Пирсоном (1929), при котором активатором служит этилендибромид; в качестве продуктов реакции получаются $ArMgCl$, $CH_2{=}CH_2$ и $MgBr_2$. Активатор, который очищает поверхность металла и активирует его, добавляют к

раствору галоидного арила и магния в течение 12 *ч* или же сразу в большом избытке. Выходы в реакциях карбонилирования составляют: из α-хлорнафталина — 56%, а из *п*-бромдиметиланилина — 48%.

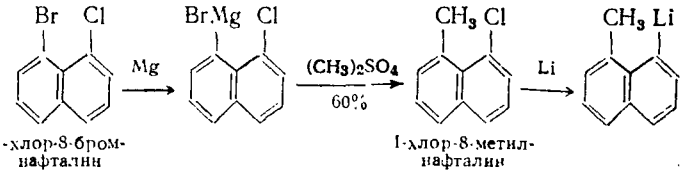
23.7 Ароматические соединения лития. — Если действовать на хлор- или бромбензол в эфирном растворе двумя эквивалентами свежеприготовленного металлического лития в условиях приготовления соединений Гриньяра, то выделяется хлористый литий и образуется фениллитий:

$$C_6H_5Br(Cl) + 2Li \xrightarrow{\text{эфир}} C_6H_5Li + LiBr(Cl)$$

Полученное металлоорганическое соединение растворяется в эфире, разлагается водой, спиртом, кислотами и основаниями, например:

$$C_6H_5Li + H_2O \longrightarrow C_6H_6 + LiOH$$

Ароматические соединения лития вступают в реакции, характерные для соответствующих реактивов Гриньяра, и значительные отличия наблюдаются только в тех случаях, когда реакция может идти по двум направлениям. Так, при взаимодействии с α,β-ненасыщенными кетонами фениллитий и фенилмагнийбромид (см. 12.27) дают продукты 1,2- и 1,4-присоединения в разных соотношениях. Когда оба реагента дают один и тот же продукт (или продукты), то реактив Гриньяра обладает в большинстве случаев некоторым преимуществом. Если в синтезе в качестве промежуточного соединения получается бромид, то обычно его обрабатывают магнием чаще, чем литием, если же имеется только хлорид, то его следует перевести в ариллитий. Бывают случаи, когда представляется возможность использовать различие в реакционной способности атомов галоидов. Так, в 1-хлор-8-бромнафталине (т. пл. 97 °С) более активный галоид может быть замещен метилом через гриньяровское соединение, в результате чего образуется 1-хлор-8-метилнафталин (т. пл. 69 °С). Другой атом галоида может быть затем использован для получения литиевого производного, с помощью которого арильный остаток присоединяется к какому-нибудь другому компоненту.



Большой интерес представляют реакции между фениллитием и ониевыми солями. Взаимодействие с тетраметиламмонийбромидом приводит к триметиламмонийметилиду (Виттиг, 1947):

$$(CH_3)_3\overset{+}{N}CH_3\,Br^- + C_6H_5Li \longrightarrow (CH_3)_3\overset{+}{N}-\overset{-}{C}H_2 + C_6H_6 + LiBr$$

Реакция с трифенилметилфосфонийбромидом дает трифенилфосфинметилиден:

$$(C_6H_5)_3\overset{+}{P}CH_3\,Br^- + C_6H_5Li \longrightarrow (C_6H_5)_3P{=}CH_2 + C_6H_6 + LiBr$$

Трифенилфосфинметилиден способен реагировать с карбонилсодержащими соединениями с замещением остатка метилидена на кислород (см. 13.20).

Тетрафенилфосфонийиодид, типичное ионное соединение (т. пл. около 340 °С), взаимодействует с фениллитием с образованием неион-

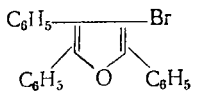
ного пентафенилфосфора (т. пл. 124 °С, кристаллизуется из циклогексана):

$$(C_6H_5)_4\overset{+}{P}\,I^- + C_6H_5Li \longrightarrow (C_6H_5)_5P + LiI$$

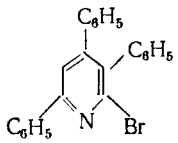
Ароматические соединения лития получают также и путем обменной реакции галоида на металл (Гильман, 1938; Виттиг, 1940). Например, при взаимодействии *н*-бутиллития с α-бромнафталином образуется с хорошим выходом α-нафтиллитий:

$$н\text{-}C_4H_9Li + \alpha\text{-}C_{10}H_7Br \xrightarrow[95\%]{} н\text{-}C_4H_9Br + C_{10}H_7Li$$

Реакция обратима, причем положение равновесия зависит от электроноакцепторной способности обеих групп. Так, применение алкиллития в качестве одного компонента реакции и галоидного арила в качестве другого способствует обмену. Этой реакцией пользуются для приготовления активных металлоорганических соединений, которые нельзя получать другими способами. Например, из 3-бром-2,4,5-трифенилфурана I и из 2-бром-3,4,6-трифенилпиридина II прямым путем

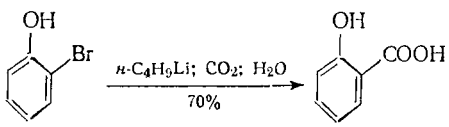


I



II

нельзя получить значительных количеств производных типа ArMgBr или ArLi. Однако подобные ариллитиевые производные могут быть легко получены обменным взаимодействием с *н*-бутиллитием. Эта реакция особенно применима к соединениям, содержащим функциональные группы, мешающие непосредственному взаимодействию с магнием или литием. Например, *о*-бромфенол превращается в салициловую кислоту путем обмена с *н*-бутиллитием и последующего карбонилирования:



Аналогичные реакции были проведены с *п*-броманилином, *п*-иодбензойной кислотой и α-бромпиридином, причем выходы были удовлетворительными.

Виниллитий — неустойчивое пирофорное твердое белое вещество, образующее при гидролизе этилен, было впервые получено Сейфертом (1961) взаимодействием фениллития с тетравинилсвинцом в эфире; при этом осаждается тетрафенилсвинец (т. пл. 230 °С), а виниллитий остается в фильтрате:

$$(CH_2{=}CH)_4Pb + 4C_6H_5Li \longrightarrow 4CH_2{=}CHLi + (C_6H_5)_4Pb$$

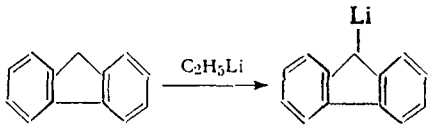
Другой способ приготовления виниллития заключается в обменной реакции между тетравинилоловом и металлическим литием; олово отделяется в виде черного осадка и является единственным побочным продуктом:

$$(CH_2{=}CH)_4Sn + 4Li \longrightarrow 4CH_2{=}CHLi + Sn$$

Прямое получение виниллития в тетрагидрофуране можно осуществить при взаимодействии хлористого винила с диспергированным литием, содержащим около 2% натрия (Вест, 1961).

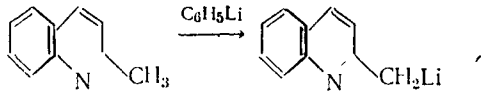
Аллиллитий может быть получен с хорошим выходом в результате обмена между фениллитием и легко доступным аллилтрифенилоловом или между фениллитием и тетрааллилоловом (Сейферт, 1961). Бензиллитий, который раньше не умели получать в больших количествах, в настоящее время может быть приготовлен с высоким выходом путем расщепления дибензилового эфира или бензилметилового эфира под действием лития в тетрагидрофуране при температуре от —5 до —15 °С (Гильман, 1961). Так как бензиллитий легко образуется в тетрагидрофуране, но более устойчив в диэтиловом эфире, то это металлоорганическое соединение может быть получено в виде 1,2 н. раствора с выходом, достигающим 83%, путем постепенного добавления раствора бензилметилового эфира в диэтиловом эфире к суспензии лития в тетрагидрофуране (Гильман, Швебке).

23.8 Металлирование. — Одним из методов металлирования, который может быть осуществлен с применением алкил- или арилития, является замещение литием атома водорода, активированного влиянием одного или более ароматических колец (Шленк и Бергманн, 1928). В качестве примера можно указать на реакции фениллития с флуореном:



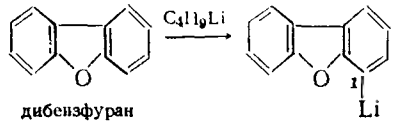
флуорен 9-флуориниллитий

а также с хинальдином (α-метилхинолин):



хинальдин α-литийметилхинолин

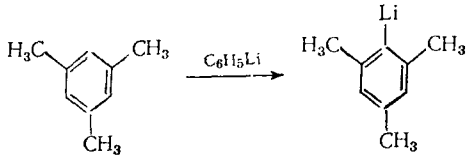
Гильман (1934) обнаружил, что дибензфуран хотя и не содержит активированных атомов водорода, но реагирует с *н*-бутиллитием в эфире с образованием 1-литийпроизводного, которое после карбонилирования приводит к образованию соответствующей кислоты с выходом 76%:



дибензфуран 1-дибензфуриллитий

Металлирование представляет собой реакцию электрофильного замещения (R^-Li^+), течение которой облегчается наличием электронодонорных групп. Например, сам бензол не способен вступать в такие реакции, а анизол и диметиловый эфир резорцина превращаются под действием *н*-бутиллития и последующего карбонилирования в *о*-метоксибензойную кислоту (выход 32%) и 2,6-диметоксибензойную кислоту (выход 55%). В аналогичных условиях 1-метоксинафталин дает 1-метокси-2-нафтойную кислоту (выход 25%), а 2-метоксинафталин образует 2-метокси-3-нафтойную кислоту (выход 50%). *о,о*-Металлирование диметилового эфира резорцина и легкость металлирования мезитилена с помощью фениллития указывают на то, что даже значительные про-

странственные препятствия не мешают осуществлению этой реакции:

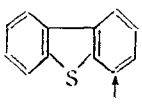


мезитилен

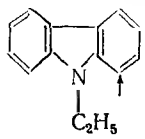
Мезитиллитий способен металлировать с удовлетворительным выходом флуорен.

Сравнительные опыты показывают, что фениллитий менее активен в отношении металлирования, чем бутиллитий, а *п*-анизиллитий совсем не реагирует.

Как видно из указанных примеров, металлирование простых эфиров приводит обычно к получению орто-замещенных продуктов без примеси мета- и пара-изомеров. Аналогично этому металлирование дибензтиофена I и 9-этилкарбазола II посредством *н*-бутиллития также ведет к замещению в орто-положение по отношению к гетероатому



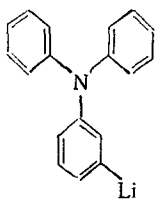
дибензтиофен
I



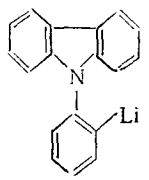
9-этилкарбазол
II

Если эти два соединения будут одновременно реагировать с 1 *экв.* *н*-бутиллития, то металлированию подвергнется только дибензтиофен. Более того, 1-Li-производное 9-этилкарбазола способно металлировать дибензтиофен, но 1-Li-производное дибензтиофена не взаимодействует с этилкарбазолом.

Механизм процесса металлирования интерпретируют по-разному; решение вопроса затрудняется тем обстоятельством, что замещение в орто-положение является обычным, но не единственным направлением этой реакции. Так, например, трифениламин реагирует с *н*-бутиллитием, образуя *м*-Li-производное III, несмотря на то что близкий по строению 9-фенилкарбазол металлируется в орто-положение фенильного заместителя (соединение IV):



III



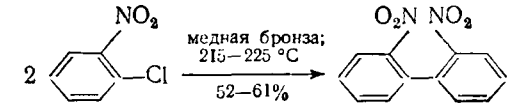
IV

Трифениларсин и трифенилфосфин также металлируются аномально, а именно в мета-положение.

23.9 Реакция Ульмана. — При действии металлического натрия на ароматические галоидные соединения получается некоторое количество ожидаемого по реакции производного дифенила, но процесс протекает не гладко и сопровождается образованием различных побоч-

ных продуктов. Например, *п*-бромтолуол дает при взаимодействии с натрием нормальный продукт реакции — 4,4′-диметилдифенил — в смеси с 3,4′-диметилдифенилом, дибензилом и *п*-бензилтолуолом. Побочные продукты, вероятно, получаются в результате изомеризации образующегося в начале арилнатрия *п*-$CH_3C_6H_4Na$ и миграции натрия в другие положения ядра, а также в боковую цепь. Ульман обнаружил, что производные дифенила получаются лучше в присутствии порошкообразной меди или медной бронзы при высоких температурах. Так, высококипящий иодбензол превращается при кипячении с медью в дифенил, но этот углеводород может быть получен гораздо легче по способу, описанному ранее (см. 18.3).

Реакция Ульмана, однако, имеет большое препаративное значение для синтеза замещенных дифенилов. Реакцию иногда проводят в растворе нитробензола с суспендированной в нем медью. Описан способ получения 2,2′-динитродифенила (т. пл. 125 °С) из *о*-нитрохлорбензола с применением специально приготовленной медной бронзы и с добавлением песка в качестве разбавителя, чтобы замедлить реакцию:



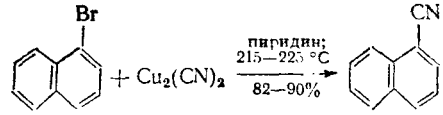
о-нитрохлорбензол 2,2′-динитродифенил

Дэви (1948) удалось несколько повысить выход 2,2′-динитродифенила (65%), исходя из *о*-нитронодбензола. Гор и Хьюз (1959) применили медный катализатор, который они приготовили осаждением меди в виде порошка при добавлении цинковой пыли к слабо подкисленному раствору сернокислой меди; осадок промывали водой, а потом ацетоном. Постепенно добавляя при 190 °С высушенную медь (при 100 °С) к *о*-нитронодбензолу и затем повышая температуру до 240 °С, эти авторы получили 2,2′-динитродифенил с выходом 96%.

Караш (1961) предложил новый метод конденсации арилов, заключающийся в фотолизе ароматических иодистых соединений в ароматических растворителях. При этом происходит отщепление иода с образованием арильного радикала, который реагирует с растворителем. Так, облучение (γ=253,7 *ммк*) *о*-иодфенола в бензоле в течение 20 *ч* при комнатной температуре приводит к образованию *о*-оксидифенила с выходом 60%. Если растворителем служит толуол, то атакуются орто и пара-положения. При фотолизе 4,4′-диоддифенила в бензоле получается тетрафенил.

23.10 Превращение в нитрилы. — В то время как галоидные алкилы легко реагируют с цианистым калием в водном спирте, галоидные арилы индифферентны к этому реагенту. Однако они способны давать нитрилы при взаимодействии с безводной цианистой медью в растворе пиридина при повышенной температуре. Пиридин необходим в качестве промотора, возможно, что он не только растворяет галоидный арил, но и образует молекулярное комплексное соединение с цианистой медью, которое выделяется в виде кристаллического вещества при смешивании реагентов и растворяется затем при нагревании. Реакцию ведут в абсолютно безводной среде во избежание гидролиза нитрила при высокой температуре, необходимой для его образования; полезно добавлять немного ацетонитрила для удаления следов влаги. Если температура кипения галоидного арила достаточно высока, процесс ведут

в открытой колбе, как в следующем примере:



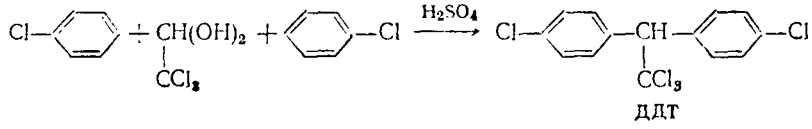
α-бромнафталин α-нафтонитрил

Когда же реакцию применяют к более летучим галоидным производным, то ее проводят в запаянных трубках или в автоклаве. Хлориды реагируют с таким же успехом, как и бромиды, а выходы и чистота получающихся нитрилов не оставляют желать лучшего.

Время реакции сокращается, а выход иногда повышается, если галогенид кипятить с цианистой медью в диметилформамиде (т. кип. 153 °C; Фридман, 1961) или в более высококипящем (202 °C) N-метил-2-пирролидоне (Ньюмен, 1961). Для выделения нитрила из образовавшегося комплекса с галогенидом меди реакционную смесь выливают в водный раствор хлорного железа (для окисления Cu^+ до Cu^{2+}, которая не образует комплексов), этилендиамина (образует комплексы с Cu^+ и Cu^{2+}) или цианистого натрия (образует растворимый натрийкупроцианид).

ПОЛИГАЛОИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

23.11 Инсектициды, содержащие галоид. — Исключительно активный контактный инсектицид, известный под названием ДДТ (дихлордифенилтрихлорэтан), был введен в употребление швейцарской фирмой Гейги в 1942 г. Это вещество получают конденсацией хлорбензола с хлоральгидратом в присутствии серной кислоты по способу, описанному Цейдлером еще в 1874 г.:

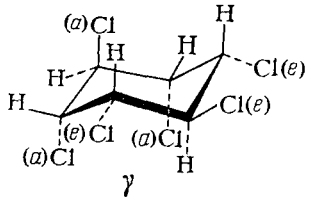


ДДТ

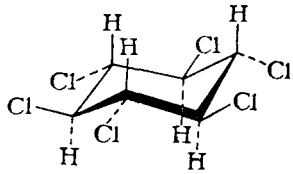
При этом образуются различные изомеры, в частности, *o,n'*-ДДТ; технический продукт содержит только около 70% *n,n'*-изомера (т. пл. 109 °C), являющегося самым активным. Токсический эффект ДДТ, по-видимому, вызван сочетанием действия хлорбензола (дыхательный яд) и хлороформа (жирорастворимый наркотик). ДДТ применяется с успехом для борьбы с распространением инфекционных заболеваний (тифы, малярия), переносчиками которых являются насекомые. Он используется также в сельском хозяйстве для защиты злаковых растений от различных вредителей.

В 1945 г. фирма ICI предложила применять в качестве инсектицида еще более простое соединение. Этим соединением является один из шести изомерных гексахлорциклогексанов, получающихся хлорированием бензола при облучении. Изомеры обозначают приставками α, β, γ и т. д. Из них только γ-изомер (т. пл. 111 °C) является инсектицидом. В получающейся смеси изомеров он составляет лишь незначительную часть (10—12%). γ-Изомер называется линданом (прежде гаммексан) по имени Линдена, который выделил первые четыре из девяти возможных изомеров гексахлорциклогексана.

Выпускаемые фармацевтическими фирмами препараты содержат не менее 99% чистого γ-изомера. Ниже показана конформация, установленная для этого соединения:



γ

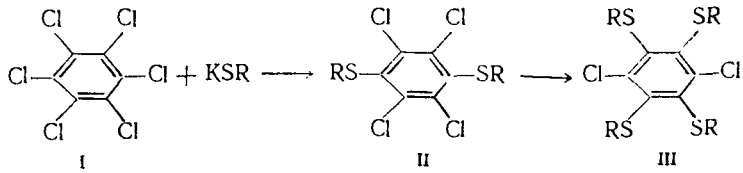


β

Рентгеноструктурными исследованиями доказано, что β-форма (т. пл. 200 °С) имеет центросимметричное строение. Этот изомер способен претерпевать только *цис*-элиминирование хлористого водорода, причем скорость отщепления последнего под действием этилата натрия составляет 1/7000—1/24000 скорости дегидрогалогенирования других изомеров, которые способны подвергаться *транс*-элиминированию.

23.12 Пергалоидбензолы. — Гексахлорбензол (т. пл. 231 °С, т. кип. 326 °С) раньше получали хлорированием фталевой кислоты, тетрахлор-1,4-бензохинона (хлоранила) и других соединений. Предложен новый способ (Бек, 1958), по которому используется смесь гексахлорциклогексанов, остающаяся от получения линдана. Эту смесь вместе с ампулами сернистого ангидрида помещают в автоклав и проводят реакцию в азоте под давлением 20 *ат*; после того как ампулы разобьются, повышают температуру. Затем смесь перемешивают в течение 10 *ч* при 250 °С и получают гексахлорбензол с выходом 87%. Гексабромбензол (т. пл. 326 °С) готовят этим же методом. Гексахлорбензол значительно более реакционноспособен, чем хлорбензол: один атом хлора гидролизуется щелочью при 135 °С. Пентахлорфенол (т. пл. 191 °С), полученный таким путем или хлорированием фенола, применяют (в частности в Финляндии) в виде водорастворимой натриевой соли для борьбы с синью лесоматериалов. Из других соединений, употребляемых в качестве бактерицидных средств и фунгицидов, можно назвать натриевые соли 2,4,6-трихлорфенола (т. пл. 69 °С) и *о*-фенилфенола (т. пл. 57 °С).

При взаимодействии гексахлорбензола с калиевой солью этилмеркаптана в метилэтилкетоне происходит замещение сразу двух атомов галоида (Кулка, 1959). При соответствующем соотношении реагентов и продолжительности реакции получают бис-этилтиопроизводное II (выход 68%) или тетрапроизводное III (выход 50%):



I II III

Строение соединения II было установлено его превращением в хлоранил. Если на гексахлорбензол I действовать эквивалентным количеством KSC_2H_5, то моноэтилтиопроизводное совсем не образуется, а главным продуктом реакции является соединение II.

Для получения гексафторбензола имеется несколько способов. Самый лучший из них разработала Дезиран (1955). Он заключается в ни-

ролизе трибромфторметана, полученного из CBr_4 и SbF_3 в платиновой трубке:

$$CFBr_3 \xrightarrow{630-640\ ^\circ C} C_6F_6$$

Поскольку известно, что дихлорацетилен тримеризуется в гексахлорбензол, то, по-видимому, и в этом случае процесс идет через промежуточное соединение типа ацетилена, которое, вероятно, образуется по следующей схеме:

$$CFBr_3 \longrightarrow :CFBr \longrightarrow FC{\equiv}CF \longrightarrow C_6F_6$$

Гексафторбензол может быть также получен из дихлорфторметана или из легко получаемого дибромфторметана (Брукс, 1962):

$$6CHFX_2 \xrightarrow{600-800\ ^\circ C} C_6F_6 + 3X_2 + 6HX \text{ (где } X = Cl \text{ или } Br).$$

Пиролиз проводят в атмосфере азота над платиновой поверхностью. Считают, что процесс проходит через стадию образования фторгалогенкарбена.

Температура кипения гексафторбензола (82 °С) близка к температуре кипения бензола и на 150 °С ниже, чем для гексахлорбензола. Интересно сопоставить температуры кипения и других пергалоидных соединений:

	Т. кип. °С		Т. кип. °С
Перфторнафталин	140	Пентафторфенол	143
Нафталин	218	Фенол	181

Гексафторбензол чувствителен к нуклеофильной атаке, но только в неводном растворителе. Так, в отличие от гексахлорбензола он устойчив к водной щелочи при атмосферном давлении. Однако гексафторбензол легко реагирует с метилатом натрия, причем образующийся эфир способен расщепляться под действием хлористого алюминия. Фенол получается из гексафторбензола при более мягких условиях путем нагревания последнего с едким кали в *трет*-бутиловом спирте (Хасцельдин[1], 1959). Пентафторфенол ($pK_к = 5{,}5$) представляет собой гораздо более сильную кислоту, чем фенол, но несколько более слабую, чем пентахлорфенол ($pK_к = 5{,}3$). Ниже приведен ряд других реакций гексафторбензола:

$$C_6F_6 \xrightarrow{NaOCH_3} C_6F_5OCH_3 \xrightarrow{AlCl_3} C_6F_5OH$$

$$C_6F_6 \xrightarrow{NaNH_2} C_6F_5NH_2$$

$$C_6F_6 \xrightarrow{Mg;\ эфир} C_6F_5MgF \xrightarrow{CH_3I} CH_3C_6F_5$$

$$C_6F_6 \xrightarrow{H_2;Pd} C_6HF_5 \xrightarrow{H_2SO_4;\ SO_3} C_6F_5SO_3H$$

$$C_6F_6 \xrightarrow{CoCl_2} C_6F_5{-}C_6F_5$$

Пентафтортиофенол был получен взаимодействием гексафторбензола с гидросульфидом натрия в кипящем пиридине (Робсон). Перфторнафталин подвержен атаке нуклеофильными реагентами [CH_3Li; $(CH_3)_3COK$; CH_3ONa] в β-положение (Гетинг, 1962).

[1] Роберт Н. Хасцельдин; родился в 1925 г. в Манчестере (Англия); доктор наук Бирмингемского и Кембриджского университета (ученик Хеуорса и Эмелéуса).

23.13 Соединения поливалентного иода. — Ароматические иодиды способны образовывать ряд производных, содержащих многовалентный иод; первое из них было открыто Вильгеродтом[1] в 1886 г. Взаимодействием иодбензола с хлором он получил хлористый иодбензол (фенилиоддихлорид, $C_6H_5ICl_2$) — желтое вещество, умеренно растворимое в хлороформе или в бензоле и плохо растворимое в эфире, которое при нагревании до 110—120 °С быстро разлагается главным образом по следующей схеме:

$$C_6H_5—ICl_2 \longrightarrow n\text{-}ClC_6H_4I + HCl$$

Хлористый иодбензол может быть получен с выходом 87—94% при хлорировании иодбензола в холодном растворе хлороформа, из которого он выделяется в кристаллическом виде. Под действием щелочи он превращается в иодозобензол:

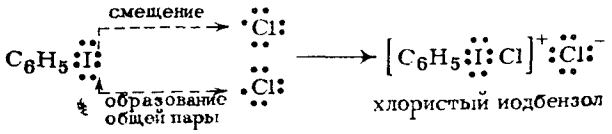
$$\underset{\text{хлористый иодбензол}}{C_6H_5—ICl_2} \xrightarrow[60—62\%]{NaOH} \underset{\text{иодозобензол}}{C_6H_5—IO}$$

Для проведения этой реакции хлористый иодбензол растирают в ступке с карбонатом натрия и льдом, а затем полученную смесь размешивают с требуемым количеством щелочи. Иодозобензол представляет собой аморфное твердое вещество желтого цвета, несколько растворимое в горячей воде или в спирте и плохо растворимое в эфире; разлагается со взрывом при нагревании до 210 °С. Иодозобензол обладает основными свойствами и под действием соляной кислоты превращается в исходный хлористый иодбензол.

Свойства соединений, содержащих трехвалентный иод, дают возможность предположить, что они обладают солеобразным характером, а рассмотрение электронного строения их молекул показывает, что одна из трех связей атома иода должна быть полярной:

иодозобензол

По строению иодозобензол можно сравнить с окисями аминов (см. том I; 14.21). Связывание атома иода с кислородом должно вызывать смещение одного электрона от иода к кислороду с появлением ионных зарядов и возникновением общей пары электронов. Образование хлористого иодбензола из иодбензола и хлора можно рассматривать как результат смещения одного электрона от иода к одному из атомов хлора и образования общей пары электронов со вторым атомом хлора:



Иодозобензол образует с уксусной кислотой соль — диацетат иодозобензола [фенилиодозодиацетат $(C_6H_5IOCOCH_3)^+CH_3COO^-$; т. пл

[1] Конрад Вильгеродт (1841—1930): родился в Брауншвейге (Германия); доктор философии Фрейбургского университета; работал во Фрейбургском университете. Лит.: Ber., **64A**, 5, 1931.

157 °C]. Эта соль растворима в уксусной кислоте, а также в бензоле, но нерастворима в эфире; та же соль получается с выходом 83—91% при окислении иодбензола надуксусной кислотой. Она может быть очищена кристаллизацией из смеси бензола с петролейным эфиром. Фенилиодозодиацетат является окислителем, сравнимым с тетраацетатом свинца. Например, он так же, как и тетраацетат, расщепляет вицинальные гликоли, хотя и медленнее (см. том I; 5.27).

Рассмотренные соединения не являются специфичными для ароматического ряда, так как алифатические иодиды тоже способны образовывать иодозопроизводные и соответствующие дихлориды, но они гораздо менее устойчивы.

Иодозобензол может быть получен в твердом виде, но он неустойчив и медленно изменяется при хранении. Это изменение, которое можно ускорить нагреванием, есть результат диспропорционирования иодозобензола с образованием смеси иодбензола с иодобензолом (соединение, содержащее пятивалентный иод):

$$2C_6H_5\overset{+}{I}{-}O^- \xrightarrow[92-95\%]{\text{перегонка с паром}} C_6H_5\overset{+}{I}\!\!<\!\!\begin{matrix}O^-\\ \\ O\end{matrix} + C_6H_5I$$

иодозобензол — иодобензол — иодбензол

Иодбензол по мере образования удаляют из смеси перегонкой с водяным паром. Иодобензол представляет собой бесцветное твердое вещество, которое плавится, разлагаясь со взрывом, при 237 °C. Он практически нерастворим в бензоле и ацетоне, растворимость в воде при 100 °C составляет 12 *г/л*. Иодобензол может быть получен и путем окисления хлористого иодбензола раствором гипохлорита натрия (выход 87—92%).

В качестве другого примера соединения с трехвалентным иодом можно указать на гидроокись дифенилиодония, являющуюся сильным основанием, сходным с четвертичными аммониевыми основаниями. Она неустойчива в твердом виде, но может быть получена в водном растворе действием гидроокиси серебра на смесь иодозобензола с иодобензолом (В. Мейер, 1894):

$$C_6H_5\overset{+}{I}{-}O^- + C_6H_5\overset{+}{I}\!\!<\!\!\begin{matrix}O^-\\ \\ O\end{matrix} + AgOH \longrightarrow [(C_6H_5)_2I]^+OH^- + AgIO_3$$

иодозобензол — иодобензол — гидроокись дифенилиодония

Гидроокись дифенилиодония образуется также при гидролизе продукта реакции между иодозобензолом и фенилмагнийбромидом:

$$C_6H_5\overset{+}{I}{-}O^- + C_6H_5MgBr \xrightarrow{(H_2O)} [(C_6H_5)_2I]^+OH^-$$

Иодистый дифенилиодоний $[(C_6H_5)_2I]^+I^-$ представляет собой стойкое твердое вещество, плавящееся при 176 °C с разложением. Сульфат дифенилиодония может быть получен взаимодействием бензола с иодатом натрия и серной кислотой в среде уксусной кислоты и уксусного ангидрида при 0 °C (Мессон, 1937):

$$2C_6H_6 \xrightarrow[54\%]{NaIO_3;\ H_2SO_4} [C_6H_5IC_6H_5]^+HSO_4^-$$

Действующим реагентом, вероятно, является иодилсульфат $(IO)_2SO_4$.

Берингер[1] (1958—1960) предложил другой метод, заключающийся в конденсации иодозосоединений с ароматическими соединениями по типу реакции Фриделя—Крафтса:

$$o\text{-}NO_2C_6H_4I \xrightarrow[85\%]{Cl_2} o\text{-}NO_2C_6H_4ICl_2 \xrightarrow[91\%]{OH^-} o\text{-}NO_2C_6H_4\overset{+}{I}\text{—}O^-$$

I II III

$$o\text{-}NO_2C_6H_4\overset{+}{I}\text{—}O^- + C_6H_6 + H_2SO_4 \xrightarrow[75\%]{-H_2O} \underset{IV}{[o\text{-}NO_2C_6H_4IC_6H_5]^+ HSO_4^-}$$

В приведенном примере, *о*-нитроиодозобензол III, приготовленный хлорированием *о*-нитроиодбензола I с последующим гидролизом хлорида II, добавляют при 5 °С к перемешиваемой смеси бензола и серной кислоты; продукт реакции выделяют в виде фенил-*о*-нитрофенилиодонийбромида IV. Исключительно интересной реакцией соли IV является конденсация с натриевым производным диэтилового эфира щавелезоуксусной кислоты V. От промежуточно образовавшегося *о*-нитрофенилоксалилацетата VI отщепляется окись углерода и образуется диэтиловый эфир *о*-нитрофенилмалоновой кислоты VII:

$$\underset{IV}{[o\text{-}NO_2C_6H_4IC_6H_5]^+ Br^-} + \underset{V}{{}^+Na^-OCCOOC_2H_5 \atop \| \atop CHCOOC_2H_5} \xrightarrow[-C_6H_5I]{} \underset{VI}{o\text{-}NO_2C_6H_4\text{—}\overset{\displaystyle CO\text{—}COOC_2H_5}{\overset{|}{C}}H\text{—}COOC_2H_5} \xrightarrow[79\%]{-CO}$$

$$\longrightarrow \underset{VII}{o\text{-}NO_2C_6H_4\text{—}CH(COOC_2H_5)_2}$$

ВОПРОСЫ И УПРАЖНЕНИЯ

1. Укажите все стадии, необходимые для получения *п*-бромиодбензола из анилина.
2. Какие соединения получаются при действии щелочи на три различных продукта хлорирования боковой цепи толуола?
3. а) Укажите способ получения $n\text{-}CH_3C_6H_4CH_2OH$ в две стадии из толуола. Возникнут ли трудности при получении чистого продукта?
   б) Предложите путь синтеза чистого *п*-метилбензилового спирта из *п*-бромхлорбензола.
4. Укажите метод получения 2,5-диметилбензилхлорида.
5. Каким способом анизол может быть превращен в 2-амино-4-броманизол?
6. Укажите способ отщепления атома брома от ароматического кольца (замещение водородом).
7. Какие методы могут быть применены для превращения *м*-ксилола через моногалоидпроизводное в 2,4-диметилбензойную кислоту?

[1] Ф. Маршалл Берингер; родился в 1920 г. в Нью-Йорке (США); доктор философии Колумбийского университета (ученик Дёринга).

АРОМАТИЧЕСКИЕ КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

24.1 **Свойства.** — Монокарбоновые кислоты бензольного ряда (табл. 24) представляют собой кристаллические вещества, плавящиеся выше 100 °С; производные бензойной кислоты, замещенные в пара-положении метилом, атомом галоида, нитрогруппой, гидроксилом, метоксилом или аминогруппой, плавятся при температуре, близкой к 200 °С.

Таблица 24

Монокарбоновые кислоты

Кислота	Формула	Т. пл. °С	Т. кип. °С	$pK_к^{25\,°C}$
Бензойная	C_6H_5COOH	121,7	249	4,17
о-Толуиловая	*о*-$CH_3C_6H_4COOH$	104	259/751 *мм*	3,89
м-Толуиловая	*м*-$CH_3C_6H_4COOH$	111	263	4,28
п-Толуиловая	*п*-$CH_3C_6H_4COOH$	180	—	4,35
о-Хлорбензойная	*о*-ClC_6H_4COOH	141	—	2,89
м-Хлорбензойная	*м*-ClC_6H_4COOH	158	—	3,82
п-Хлорбензойная	*п*-ClC_6H_4COOH	243	—	4,03
о-Бромбензойная	*о*-BrC_6H_4COOH	149	—	2,82
м-Бромбензойная	*м*-BrC_6H_4COOH	155	—	3,85
п-Бромбензойная	*п*-BrC_6H_4COOH	252	—	4,18
о-Нитробензойная	*о*-$NO_2C_6H_4COOH$	148	—	2,21
м-Нитробензойная	*м*-$NO_2C_6H_4COOH$	142	—	3,46
п-Нитробензойная	*п*-$NO_2C_6H_4COOH$	240	—	3,40
3,5-Динитробензойная	$C_6H_3(NO_2)_2COOH$	205	—	2,80
Салициловая	*о*-HOC_6H_4COOH	159	—	3,00
м-Оксибензойная	*м*-HOC_6H_4COOH	200	—	4,12

* Перевод Э. М. Бамдас.

Продолжение табл. 24

Кислота	Формула	Т. пл. °С	Т. кип. °С	$pK_к^{25\,°C}$
п-Оксибензойная	*п*-HOC_6H_4COOH	215	—	4,54
Анисовая	*п*-$CH_3OC_6H_4COOH$	184	277	4,49
Галловая	$C_6H_2(OH)_3COOH$ (3,4,5)	253 (разл.)	—	4,40
Сиреневая	$C_6H_2(OCH_3)_2(OH)COOH$ (3,5,4)	205	—	—
Антраниловая	*о*-$NH_2C_6H_4COOH$	145	—	5,00
м-Аминобензойная	*м*-$NH_2C_6H_4COOH$	174	—	4,82
п-Аминобензойная	*п*-$NH_2C_6H_4COOH$	187	—	4,92

По сравнению с алифатическими кислотами такого же молекулярного веса температуры кипения ароматических кислот немного выше, а температуры плавления гораздо выше. Бензойная кислота ($pK_к=4,17$) является несколько более сильной кислотой, чем уксусная ($pK_к=4,74$). Почти все обычные заместители, кроме аминогруппы, усиливают кислотный характер ароматических кислот; особенно сильное действие оказывают заместители, находящиеся в орто-положении. Гидрофильные карбоксильные группы, связанные с бензольным кольцом, имеют тенденцию понижать растворимость кислот в углеводородах или в эфире и незначительно повышать растворимость в холодной воде; одноосновные карбоновые кислоты лишь немного растворимы в холодной воде, но для них характерна способность растворяться с выделением CO_2 при добавлении карбоната или бикарбоната натрия.

24.2 Уравнение Гамметта. — Гамметт (1940) определил зависимость влияний мета- и пара-заместителей на константы скорости реакции и константы равновесия. Выведенная закономерность подтвердилась на большом числе примеров. Если рассматриваются скорости реакции, например, гидролиза замещенных хлористых бензилов, и если K^0 выражает константу скорости гидролиза самого хлористого бензила, а K — константу скорости гидролиза мета- или пара-замещенных бензилхлоридов, то уравнение Гамметта имеет следующий вид:

$$\lg K - \lg K^0 = \rho\sigma \qquad (1)$$

где ρ — константа, характерная для данной реакции, не зависящая от природы заместителя;

σ — константа, характерная для заместителя, не зависящая от природы реакции.

Если же рассматриваются константы равновесия, например константы ионизации, то пользуются следующим уравнением:

$$pK - pK^0 = \rho\sigma \qquad (2)$$

Ионизация бензойной кислоты выбрана произвольно в качестве стандартной реакции, для которой ρ принято за единицу. Отсюда значение $\sigma_м$ или $\sigma_п$ вычисляют из уравнения (3):

$$\sigma_м \text{ (или } \sigma_п) = pK_м \text{ (или } pK_п) - 4,17 \qquad (3)$$

Заместитель, находящийся в орто-положении, может оказывать влияние на функциональную группу суммарным действием резонансного и индукционного эффектов с дополнительным наложением прост-

ранственных факторов или невалентных взаимодействий. Трактовка Гаммета упрощает ситуацию, рассматривая влияние заместителей, находящихся только в тех положениях, при которых влияние пространственных факторов отсутствует. Мета-заместитель изменяет скорость реакции или смещает равновесие только в результате индукционного влияния. Действие пара-заместителя является результатом наложения резонансного и индукционного эффектов, причем либо тот, либо другой могут иметь доминирующее значение (ср. 17.4). Если значения σ определены для разных заместителей в одной какой-нибудь реакции, то эти значения могут быть использованы для определения константы ρ и для других реакций. Измеряют константы скорости или равновесия и строят кривую зависимости логарифмов этих констант от значений σ. Значение ρ для данной реакции определяется по наклону прямой, которая лучше всего проходит через все точки; см. сводку констант Яффе (1953). Новое уравнение, применимое к электрофильным замещениям в ароматическом ряду, предложено Ноулсом с сотрудниками (1960).

24.3 Общие методы получения. — Одним из способов получения ароматических карбоновых кислот является окисление углеродсодержащих боковых цепей или циклов. Так, толуол образует бензойную кислоту, *м*- и *п*-ксилолы дают изофталевую и терефталевую кислоты, а мезитилен и дурол превращаются в соответствующие многоосновные кислоты. В лабораторных условиях полиалкильные соединения обычно лучше всего окислять разбавленным раствором перманганата калия при температуре кипения или же разбавленной азотной кислотой при повышенной температуре в запаянных трубках или в автоклаве. В технике обычно самым выгодным методом является хлорирование с последующим гидролизом до бензойной кислоты (см. 24.4):

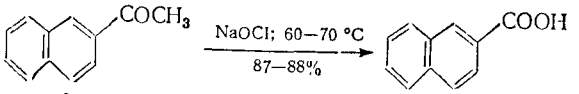
$$ArCH_3 \longrightarrow ArCCl_3 \longrightarrow ArCOOH$$

Кислоты могут быть также получены окислением метиларилкетонов гипогалогенитами:

$$ArCOCH_3 \xrightarrow{HOCl} ArCOCCl_3 \xrightarrow{NaOH} ArCOOH + CHCl_3$$

Исходные метиларилкетоны легко получаются по реакции Фриделя — Крафтса, и эта конденсация в комбинации с галоформной реакцией часто является очень хорошим методом для введения карбоксильной группы.

Преимущество этого способа по сравнению с окислением алкильных производных состоит в том, что реакция с гипогалогенитами носит более общий характер, так как при этом не разрушаются кольчатые системы, менее устойчивые к действию окислителей, чем изолированное бензольное ядро. Так, у β-метилнафталина предпочтительно окисляется кольцо, но не метильная группа, в то время как метил-β-нафтилкетон, легко получающийся по реакции Фриделя — Крафтса, гладко, не разрушаясь, окисляется гипохлоритом:



метил-β-нафтилкетон — β-нафтойная кислота

Исследование окисления метилбензолов по методу Куна — Рота показывает, что здесь участвуют два конкурирующих процесса — окисление кольца и окисление боковой цепи; скорость реакции зависит от

основности σ-комплекса углеводорода и окисление протекает за счет электрофильной атаки (предполагается, что в качестве промежуточного продукта реакции образуется фенол (Бранденбергер, 1961).

$$Cr^{VI} + H^+ \rightleftharpoons CrO_3H^+$$

$$C_6H_6 + CrO_3H^+ \longrightarrow C_6H_5CrO_3H + H^+$$

$$C_6H_5CrO_3H + H_2O \longrightarrow C_6H_5OH + Cr^{VI}$$

Карбоновые кислоты получают также гидролизом соответствующих нитрилов, которые в свою очередь получают взаимодействием галоидных арилов с цианистой солью закиси меди и пиридином; из аминов при помощи диазотирования и реакции Зандмейера или менее эффективным способом — сплавлением сульфонатов с цианистым калием. Недавно опубликован уникальный одностадийный синтез нитрилов из альдегидов, иллюстрируемый реакцией между N-диметиламинобензальдегидом, двузамещенным фосфатом аммония, нитропропаном и уксусной кислотой с образованием соответствующего нитрила; выход 77% (Блаттер, 1961). Другим общим методом получения кислот является карбонилирование гриньяровских соединений или литийарилов. Например, карбонилирование эфирного раствора α-нафтилмагнийбромида двуокисью углерода или сухим льдом приводит к α-нафтойной кислоте с выходом 70—85% (в расчете на бромид). Мезитиленкарбоновая кислота (т. пл. 152 °С, $pK_к = 4{,}43$) может быть получена таким же путем, но для приготовления броммезитилена требуется обработка сырого продукта щелочью и тщательное фракционирование, а общий выход (68%) не лучше, чем в одностадийном методе, при котором мезитилен обрабатывают оксалилхлоридом и хлористым алюминием в сероуглероде. При этом выделяются окись углерода и хлористый водород и образуется комплекс хлорангидрида, который осторожно разлагают льдом с соляной кислотой.

ОТДЕЛЬНЫЕ КИСЛОТЫ

24.4 Бензойная кислота. Эта простейшая кислота данного ряда встречается как в свободном состоянии, так и в виде сложных эфиров в различных растениях, особенно в смолах и бальзамах. Раньше ее получали из гиппуровой кислоты (выделяемой из мочи лошади) кислотным или щелочным гидролизом или разложением под действием бактерий. Бензойная кислота предохраняет пищевые продукты от брожения и гниения. Ее натриевая соль применялась раньше для консервирования. Ниже приведены величины растворимости бензойной кислоты в различных растворителях при 17 °С (*г*/100 *г*):

Вода	0,21	Ацетон	28,6
Гексан	0,94	Этиловый спирт	29,4
Бензол	0,82	Метиловый спирт	36,4
Хлороформ . .	14,6		

Бензойная кислота перегоняется с водяным паром и легко возгоняется. Одним из технических способов ее получения является гидролиз бензотрихлорида известью при 50 °С, проводимый в присутствии порошкообразного железа как катализатора, с последующим подкислением:

$$C_6H_5CCl_3 \longrightarrow [C_6H_5C(OH)Cl_2] \longrightarrow C_6H_5COCl \longrightarrow C_6H_5COOH$$

Другой метод, при котором устраняется возможность загрязнения примесью хлорбензойных кислот, состоит в окислении толуола перекисью марганца и серной кислотой.

Метиловый и этиловый эфиры бензойной кислоты (табл. 25) получают обычно по методу Фишера (избыток спирта и минеральная кислота как катализатор), а также при нагревании калиевой соли бензой-

Таблица 25

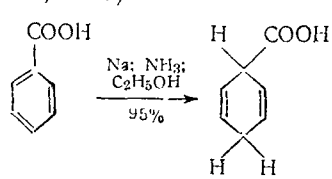
Производные бензойной кислоты

Название	Формула	Т. пл. °С	Т. кип. °С
Метилбензоат	$C_6H_5COOCH_3$	Жидкость	199
Этилбензоат	$C_6H_5COOC_2H_5$	Жидкость	213
Фенилбензоат	$C_6H_5COOC_6H_5$	71	314
Бензилбензоат	$C_6H_5COOCH_2C_6H_5$	21	324
Ангидрид бензойной кислоты	$(C_6H_5CO)_2O$	42	360
Хлористый бензоил	C_6H_5COCl	—1	197
Надбензойная кислота	C_6H_5COOOH	43	Разл.
Перекись бензоила	$(C_6H_5CO)_2O_2$	105 (разл.)	—
Бензамид	$C_6H_5CONH_2$	130	—
Бензанилид	$C_6H_5CONHC_6H_5$	163	119/10 *мм*
Бензгидразид	$C_6H_5CONHNH_2$	112	—

ной кислоты с диалкилсульфатом при 205—210 °С. Фениловый эфир бензойной кислоты готовят нагреванием смеси бензойной кислоты и фенола с хлорокисью фосфора. Бензиловый эфир, встречающийся в эфирном масле туберозы, может быть получен взаимодействием хлористого бензоила и бензилового спирта.

Бензойный ангидрид получают с выходом 72—74% путем фракционной перегонки смеси бензойной кислоты с уксусным ангидридом в присутствии небольших количеств сиропообразной фосфорной кислоты. Перекись бензоила образуется при перемешивании при 0 °С хлористого бензоила с 5—7%-ным раствором перекиси натрия. Под действием раствора метилата натрия в метиловом спирте при 0 °С она превращается в надбензойную кислоту (см. том I; 5.17). Амины (табл. 25) получают из хлористого бензоила и соответствующих аминов.

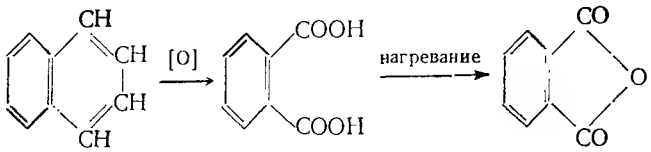
1,4-Дигидробензойная кислота (т. пл. 17 °С) может быть получена с высоким выходом путем восстановления бензойной кислоты металлическим натрием в жидком аммиаке в присутствии этанола в качестве источника протонов (Кюне, 1959):



о-Толуиловая кислота и 3,4,5-триметоксибензойная кислота образуют аналогичным путем соответствующие 1,4-дигидропроизводные, но *п*-толуиловая кислота и *м*-анисовая превращаются в основном в тет-

рагидробензойные кислоты. Данный метод восстановления был впервые опубликован Плинингером и Эге (1958).

24.5 Фталевая кислота. — Фталевая кислота является обычным продуктом окисления *о*-ксилола и других *о*-диалкилбензолов. Нафталин, получаемый в больших количествах из каменноугольной смолы, можно рассматривать как производное бензола, у которого второе кольцо присоединено к двум соседним углеродным атомам первого кольца. Нафталин легко окисляется и является главным источником получения фталевой кислоты или ее ангидрида, образующегося в процессе нагревания фталевой кислоты:



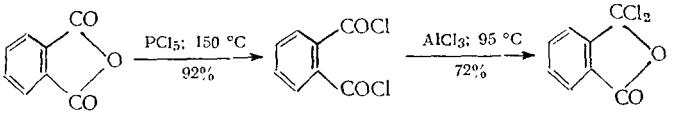
нафталин фталевая кислота фталевый ангидрид

Нафталин, бициклический углеводород, легко окисляется в условиях, в которых бензол не затрагивается, а поскольку продукт реакции еще и стабилизован двумя мета-направляющими группами, то нет опасности дальнейшего окисления. В настоящее время фталевую кислоту получают парофазным каталитическим окислением нафталина (Гиббс). Пары нафталина в смеси с воздухом пропускают над катализатором при высокой температуре, причем образующаяся кислота превращается в ангидрид, который возгоняется и улавливается в конденсаторе в очень чистом виде. Результаты опытов, проведенных в условиях, сходных с производственными (Шрив, 1943), показали, что фталевый ангидрид может быть получен с выходом 76% при нагревании продажного нафталина до 460—480 °С в присутствии катализатора — окиси ванадия на силикагеле; побочным продуктом реакции является α-нафтохинон.

Фталевая кислота ($pK_к$=3,0) плавится с разложением, превращаясь в ангидрид при 200—230 °С, что зависит от скорости нагревания и характера внутренних стенок стеклянного капилляра. Она умеренно растворима в эфире и хлороформе и хорошо растворима в спирте и в воде; в 100 ч. воды при 11,5 °С растворяется 0,77 ч. кислоты, при 99 °С — 18 ч. Ангидрид очень хорошо растворяется в эфире, резко плавится при 132 °С и легко возгоняется в виде длинных блестящих игл. Хорошей качественной реакцией для обнаружения фталевого ангидрида является образование красителя флуоресцеина при сплавлении ангидрида с резорцином в присутствии серной кислоты.

24.6 Производные фталевой кислоты и фталевого ангидрида. Монометиловый эфир фталевой кислоты может быть получен с хорошим выходом кипячением фталевого ангидрида с метиловым спиртом; моноэфир плавится при 85 °С и обладает несколько меньшей кислотностью ($pK_к$=3,18), чем фталевая кислота. Диметиловый эфир фталевой кислоты — жидкость; т. кип. 282 °С. Нормальный хлорангидрид фталевой кислоты (фталоилхлорид, т. пл. 16 °С, т. кип. 277 °С) получают нагреванием фталевого ангидрида с пятихлористым фосфором и перегонкой продуктов реакции). Под действием хлористого алюминия при длительном нагревании при 95 °С полученный хлорангидрид перегруппировывается в изомерный *асимм*-фталилхлорид (т. пл. 89 °С), — производное фталевого ангидрида, в котором кислородный

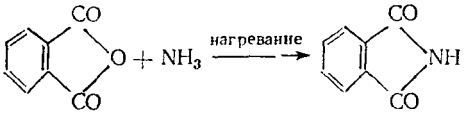
атом одного из карбонилов замещен двумя атомами хлора:



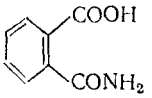
фталоилхлорид *асимм*-фталилхлорид

Равновесие между изомерами смещается при высокой температуре в сторону нециклического хлорангидрида, и поэтому при медленной перегонке в отсутствие катализатора *асимм*-фталилхлорид превращается обратно в хлорангидрид.

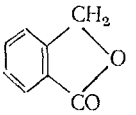
Фталимид (т. пл. 234 °С), являющийся важным производным, получают в промышленности насыщением расплавленного фталевого ангидрида сухим аммиаком и нагреванием реакционной смеси при 170—240 °С под давлением:



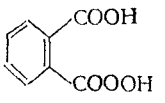
В лабораторных условиях этот циклический имид может быть получен с 95—97%-ным выходом нагреванием фталевого ангидрида с концентрированным водным раствором аммиака с повышением температуры в конце процесса до 300 °С. О кислотном характере фталимида ($pK_к$=8,30) и о применении его калиевой соли в синтезе первичных аминов по Габриэлю уже упоминалось выше. При осторожном гидролизе гетероциклическое кольцо может размыкаться без выделения азота. Так, если раствор фталимида в 25%-ном водном едком кали оставить стоять на холоду в течение 1—2 *ч*, а затем подкислить, то образуется амидокислота, фталаминовая кислота:



Фталид (т. пл. 74 °С, т. кип. 228 °С при 730 *мм рт. ст.*), представляющий собой γ-лактон, получают различными методами восстановления фталевого ангидрида или его производных. Удобным лабораторным способом является восстановление фталимида в водном растворе едкого натра при 8 °С посредством цинковой пыли, активированной небольшим количеством меди (осажденным из раствора сульфата меди); выход 67—71%. Получение мононадфталевой кислоты (т. пл. 110 °С с разл.) уже было описано раньше (том I, 5.17):



фталид

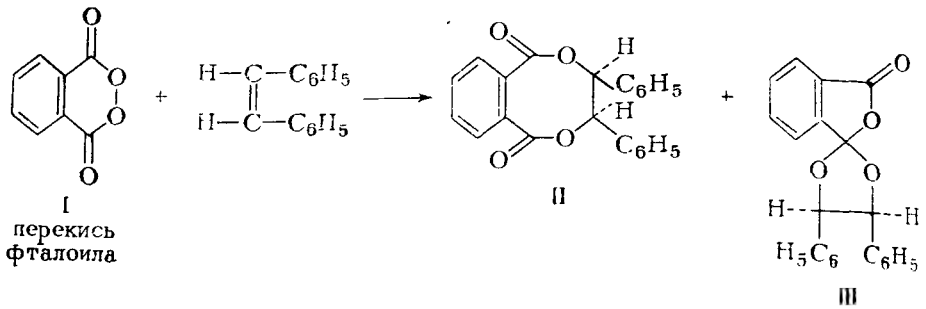


мононадфталевая кислота

Перекись фталоила I, образующаяся с хорошим выходом при взаимодействии фталоилхлорида в эфире с перекисью водорода и углекислым натрием, плавится при 127 °С и сильно взрывает при 130 °С. Исследования Грина[1] (1956—1960) показали, что эта перекись имеет

[1] Фредерик Д. Грин; родился в 1927 г. в Глен-Ридже (штат Нью-Йорк, США); доктор философии Гарвардского университета (ученик Бартлетта).

меньшую склонность к мономолекулярному разложению, чем перекись бензоила, но исключительно реакционноспособна в отношении олефинов. Перекись фталоила I реагирует стереоспецифически с *цис*-стильбеном, образуя циклический фталат II (превращающийся под действием оснований в *мезо*-стильбендиол) и лактоноортоэфир III:



I перекись фталоила

II

III

транс-Стильбен дает соответствующие стереоизомеры. С алифатическими олефинами также образуются продукты аллильного окисления. Из данных, приведенных в табл. 26 следует, что связь между

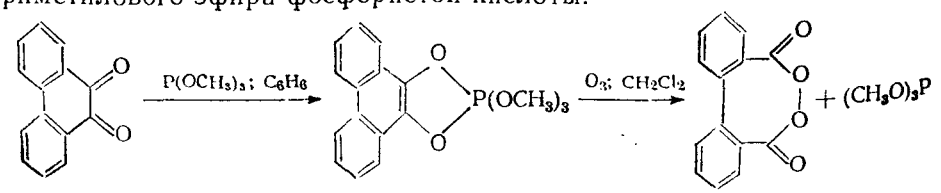
Таблица 26

Сравнительная реакционная способность олефинов и дифенилацетилена в разных реакциях присоединения

Олефин	Реагенты			
	перекись фталоила	надуксусная кислота	дибромкарбен	бром
1-Метилциклопентен	31,3	17,2	—	—
Триметилэтилен	9,4	9,6	—	1,04
транс-Стильбен	2,0	—	—	—
цис-Стильбен	1,0	—	—	—
Циклогексен	1,0	1,0	1,0	—
Стирол	0,3	0,09	1,0	0,34
Децен-1	0,02	0,04	0,18	0,20
Аллилбензол	0,01	0,2	0,05	—
Дифенилацетилен	0,006	—	—	—

строением и реакционной способностью олефинов при взаимодействии с перекисью фталоила соответствует зависимости между строением и реакционной способностью, наблюдаемой при образовании эпоксидов, присоединении дибромкарбена и при бромировании.

Рамирец[1] (1961) описал новый метод получения циклического диацилпероксида VI, заключающийся в озонолизе кристаллического циклического аддукта V (т. пл. 74 °С), полученного из фенантренхинона и триметилового эфира фосфористой кислоты:

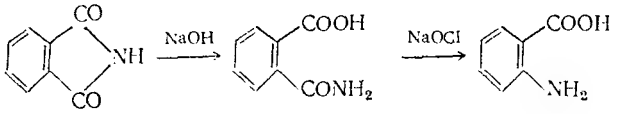


IV V VI

[1] Фаусто Рамирец; родился в 1923 г. в Зулуэте (Куба); доктор философии Мичиганского университета (ученик Бахмана).

Образующуюся перекись дифенонила VI можно хранить при комнатной температуре, но при температуре около 70 °С, а также от удара она взрывает. Перекись VI реагирует с трифениловым эфиром фосфористой кислоты с образованием дифенового ангидрида, а при иодометрическом определении образуется дифеновая кислота.

24.7 Антраниловая кислота. — Это *о*-аминопроизводное бензойной кислоты получается с высоким выходом при действии гипохлорита натрия на фталимид в щелочном растворе при 80 °С; гетероциклическое кольцо при гидролизе расщепляется, и образующаяся при этом фталаминовая кислота перегруппировывается по Гофману:

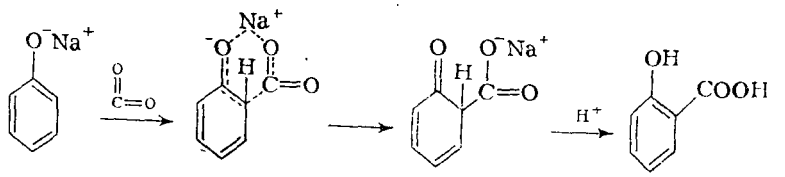


фталимид — фталаминовая кислота — антраниловая кислота

Основная масса аминокислоты выпадает уже при нейтрализации щелочного раствора, некоторое добавочное количество соединения может быть выделено в виде медной соли.

Метиловый эфир антраниловой кислоты, встречающийся в эфирных маслах, извлекаемых из жасмина и листьев апельсинового дерева, синтезируют путем нагревания антраниловой кислоты с метиловым спиртом и серной кислотой; эфир представляет собой твердое кристаллическое вещество с характерным запахом (т. пл. 25 °С; т. кип. 135 °С при 15 *мм рт. ст.*).

24.8 Салициловая кислота. — Это *о*-оксипроизводное бензойной кислоты было впервые получено в 1838 г. при действии щелочи на соответствующий альдегид, вероятно, в результате диспропорционирования (реакция Канниццаро). В 1859 г. Кольбе открыл способ, который в несколько измененном виде (Шмитт[1], 1885) дает возможность легко и дешево получать эту кислоту в больших количествах. В технике процесс получения салициловой кислоты по этому методу проводят следующим образом. Раствор фенола в водном едком натре упаривают досуха и остаток растирают в порошок. Полученный феноля натрия насыщают двуокисью углерода при давлении 4—7 *ат* и нагревают затем до 125 °С. Водный раствор охлажденного плава подкисляют и выделяют салициловую кислоту почти с теоретическим выходом:

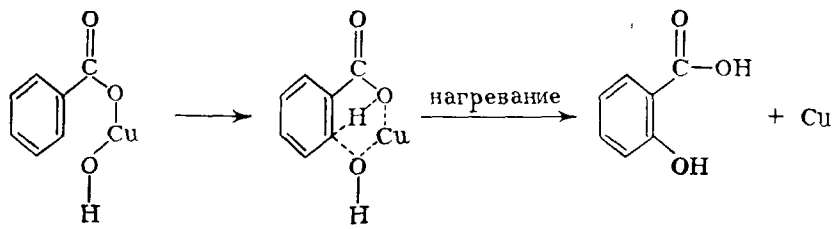


салициловая кислота

Для реакции Кольбе — Шмитта, по-видимому, справедлив механизм, аналогичный предложенному для процесса орто-алкилирования фенолов (см. 22.16).

[1] Рудольф Шмитт (1830—1898); родился в Виппершайне (Германия); доктор философии Марбургского университета; работал в Дрезденском университете.

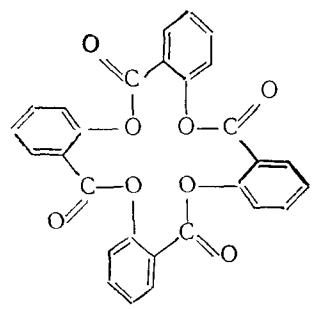
Недавно (1962) Кэдинг опубликовал способ *о*-гидроксилирования бензойной кислоты, основанный на принципе, примененном также для превращения толуола в фенол (см. 22.3) и для окислительного декарбоксилирования кислот (см. 24.18). Для получения салициловой кислоты по этому способу к раствору бензойной кислоты (1 *моль*) и едкого натра (2 *моль*) добавляют сульфат меди (1 *моль*); выпадает голубой осадок основной соли бензоата меди (I). Непосредственное нагревание этой соли в виде сухого порошка или суспензии в инертной теплопроводной жидкости (нитробензол, дифенилметан) приводит к образованию салициловой кислоты и выделению меди:



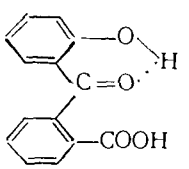
I

В случае *о*- и *п*-толуиловой кислот гидроксильная группа вступает в орто-положение к карбоксилу, а в случае *м*-толуиловой кислоты главным местом атаки является наименее пространственно затрудненное орто-положение.

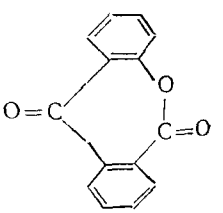
При отщеплении элементов воды от салициловой кислоты образуются смеси ди-, три-, тетра-(I) и гексасалицилидов с различными выходами в зависимости от применяемых водоотнимающих средств и экспериментальных условий (Бэкер и Оллис[1], 1951). Дегидратация 2-карбокси-2′-оксибензофенона II при помощи уксусного ангидрида приводит к семичленному лактону III, в то время как при отщеплении воды пятиокисью фосфора или ангидридом трифторуксусной кислоты образуется 14-членный лактид IV:



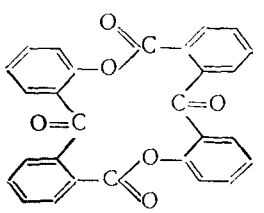
I



II



III

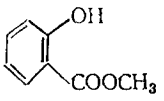


IV

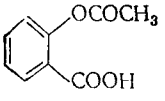
[1] У. Дэвид Оллис; родился в 1924 г. в Бристоле (Англия); доктор философии Бристольского университета (ученик Бэкера).

Бэкер и Оллис предполагают, что водородная связь в соединении II препятствует образованию лактона, но способствует межмолекулярному образованию лактидов. Кроме того, они считают, что при взаимодействии уксусного ангидрида с салициловой кислотой сначала получается соответствующий ацетат, который путем обмена ацильных групп превращается в лактон III. Возможно, что другие водоотнимающие средства реагируют сначала с карбоксильной группой с образованием смешанного ангидрида или иона ацилия. 2-Карбокси-2′-оксидифенилметан, у которого образование водородной связи невозможно, дает только семичленный лактон.

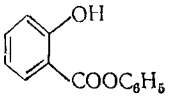
Метиловый эфир салициловой кислоты (т. пл. —8 °С; т. кип. 223 °С) встречается во многих растениях; впервые он был обнаружен как душистое начало эфирного масла *Gaultheria* (гаултериевое масло). Метилсалицилат является одним из трех производных салициловой кислоты, нашедших применение в медицине. Вторым из них является ацетилсалициловая кислота, или аспирин (т. пл. 137 °С; $pK_к$=3,48), а третьим — фениловый эфир салициловой кислоты — салол (т. пл. 43 °С):



метилсалицилат



аспирин



салол

Метиловый эфир получают этерификацией салициловой кислоты по Фишеру. Ацетильное производное может быть легко получено ацетилированием уксусным ангидридом в присутствии серной кислоты как катализатора. Название аспирин произошло от слов ацетил+спираевая кислота, старое название салициловой кислоты. Салол получают конденсацией салициловой кислоты с фенолом под действием хлорокиси фосфора. Применение этих трех соединений в медицине основано на том, что целебным действием обладает сама салициловая кислота, абсорбируясь стенками кишечника, но будучи довольно сильной кислотой, она вызывает неприятное раздражение при приеме через рот. Раздражающее действие устраняют этерификацией карбоксильной группы метиловым спиртом или фенолом, а также ацетилированием; ацетильное производное обладает менее кислотным характером. Все три эфира — метилсалицилат, аспирин и салол — не гидролизуются в заметной степени при соприкосновении с слабокислым желудочным соком и проходят через желудок, не оказывая вредного действия на чувствительные ткани, но, спускаясь в кишечный тракт, эфиры гидролизуются под влиянием щелочи с выделением свободной салициловой кислоты.

24.9 Толуиловые кислоты. — Все три изомера могут быть получены путем гидролиза 75%-ной серной кислотой соответствующих нитрилов, легко образующихся из аминов по реакции Зандмейера. *м*-Толуиловую кислоту получают также частичным окислением *м*-ксилола разбавленной азотной кислотой.

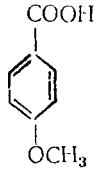
24.10 Галоидзамещенные бензойные кислоты. *о*-Хлор-, бром- и иодпроизводные бензойной кислоты удобнее всего получать из легкодоступной антраниловой кислоты путем диазотирования и затем по реакции Зандмейера.

Другой способ, который может быть использован для получения *о*- и *п*-хлор- или бромзамещенных кислот, заключается в окислении

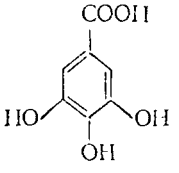
перманганатом соответствующих галоидных производных толуола. Хлорирование бензойной кислоты при комнатной температуре в присутствии хлорного железа приводит к *м*-хлорбензойной кислоте как главному продукту реакции наряду с незначительными количествами 2,5- и 3,4-дихлорпроизводных. 2,4-Дихлорбензойную кислоту в технике получают хлорированием боковой цепи 2,4-дихлортолуола с последующим гидролизом.

24.11 Нитробензойные кислоты. — Орто- и пара-изомеры получают окислением соответствующих нитротолуолов перманганатом или бихроматом калия; *м*-нитробензойная кислота является основным продуктом нитрования бензойной кислоты. Она может быть также получена нитрованием бензотрихлорида благодаря мета-направляющему действию трихлорметильной группы и чувствительности заместителей боковой цепи к гидролизу. Метиловый эфир *м*-нитробензойной кислоты (т. пл. 78 °С) образуется с 81—85%-ным выходом при нитровании метилового эфира бензойной кислоты нитрующей смесью. При щелочном гидролизе полученного эфира *м*-нитробензойная кислота выделяется с 85—90%-ным выходом. 3,5-Динитробензойную кислоту получают нитрованием бензойной кислоты нитрующей смесью. Хлорангидрид 3,5-динитробензойной кислоты (т. пл. 74 °С) применяют часто для идентификации спиртов в виде плохо растворимых высокоплавких сложных эфиров.

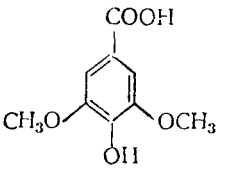
24.12 Окси- и метоксикислоты. — Удобный метод получения *о*-оксибензойной (салициловой) кислоты по реакции Кольбе—Шмитта был описан выше; *м*-оксибензойную кислоту получают сплавлением при 220 °С натриевой соли 3-сульфобензойной кислоты со смесью едкого натра и едкого кали. *п*-Метоксибензойная, или анисовая, кислота найдена в экстрактах природных масел, содержащих анетол, из которого она, вероятно, образуется при его окислении. Галловая, или 3,4,5-триоксибензойная, кислота образуется при ферментативном расщеплении таннинов и извлекается из них по способу, который применял Шееле еще в 1786 г. Диметиловый эфир галловой кислоты, сиреневую кислоту, также получают из природных источников:



анисовая кислота



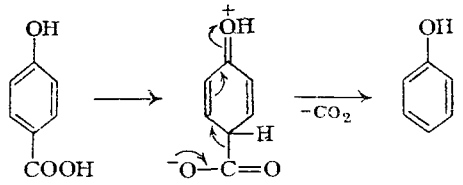
галловая кислота



сиреневая кислота

Один грамм галловой кислоты растворяется в 100 *мл* эфира, в 87 *мл* воды при 25 °С и в 3 *мл* кипящей воды. Галловая кислота обладает восстанавливающими свойствами и ее *н*-пропиловый эфир (т. пл. 150 °С) применяют в качестве антиокислителя жиров и масел. Галловая кислота при нагревании легко отщепляет двуокись углерода и превращается в пирогаллол. Декарбоксилирование при относительно низких температурах является характерной особенностью *о*- и *п*-фенолокислот, но не *м*-фенолокислот. Вероятно, это обусловлено тем, что перемещение протона от карбоксильной группы в кольцо очень облегчается гидроксилом, находящимся в орто- или пара-положении (за счет

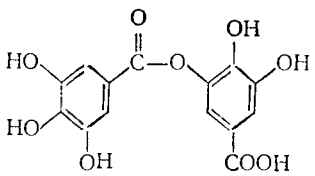
резонанса), что облегчает отщепление двуокиси углерода:



ТАННИНЫ И РОДСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА

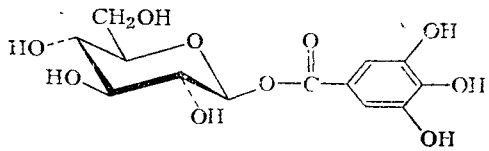
24.13 Таннины типа сложных эфиров. — Чернильные орешки представляют собой наросты на тканях растений, образующиеся в результате заболевания, вызванного насекомыми паразитами. Насекомые прокалывают кору и листья и откладывают там яйца; личинки живут в них и питаются образующимися наростами. Наросты на дубовых листьях напоминают орехи и называются дубильными или чернильными орешками. Из них водой извлекают около 50% аморфного, сильно вяжущего вещества, названного таннином или таниновой кислотой благодаря специфическому свойству — способности дубить кожу (англ. tan — дубить). В шкурах содержится нерастворимый в воде коллаген, из которого получается клей. Многофункциональные таннины образуют поперечные связи между соседними цепями белка, в результате чего из шкуры получается кожа. Таннины выделяют также из сухих растертых в порошок листьев кустарника сумаха, листьев чая, дубовой коры, конского каштана и т. д.

Многие таннины представляют собой сложные эфиры, при омылении которых получается галловая кислота, а в некоторых случаях глюкоза. Э. Фишер установил, что характерной составной частью таннинов обычно является сложный эфир, построенный из двух молекул галловой кислоты — депсид (греч. *depsein* — дубить); если вещество состоит из трех или четырех остатков кислоты, то оно является тридепсидом или тетрадепсидом. Встречным синтезом было доказано, что простейший депсид представляет собой *м*-дигалловую кислоту (т. пл. 295 °С), у которой карбоксильная группа одной молекулы галловой кислоты этерифицирована *м*-гидроксильной группой второй молекулы:



м-дигалловая кислота

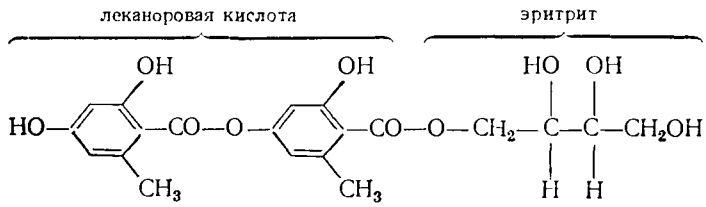
Это соединение осаждает клей из раствора и тем самым оказывает дубильное действие. Таннин, выделенный из китайского ревеня, как доказал Э. Фишер, идентичен полученному синтетическим путем 1-галлоил-β-*D*-глюкозиду.



1-галлоил-β-*D*-глюкозид

В дубильном веществе китайских чернильных орешков содержится смесь сложных эфиров глюкозы, причем все пять гидроксилов глюкозы этерифицированы галловой или *м*-дигалловой кислотой и даже остатками тригалловой кислоты. В среднем на каждую молекулу сахара приходится 9 остатков галловой кислоты.

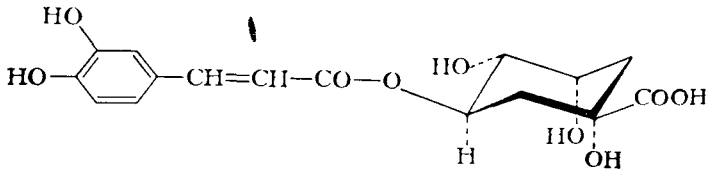
Эритрин $C_{20}H_{22}O_{10}$ — бесцветное кристаллическое твердое соединение (т. пл. 148 °С; $[\alpha]_D = +10{,}6°$), выделенное из некоторых лишайников рода *Roccella,* названо так за его способность превращаться в вещества красного цвета (греч. *erythros* — красный). При омылении в мягких условиях эритрин расщепляется, образуя леканоровую кислоту (т. пл. 166 °С) и четырехатомный спирт эритрит (получивший название по исходной тетрозе — эритрозе):



эритрин

Леканоровая кислота является депсидом, производным орселлиновой кислоты. Орселлиновая кислота легко декарбоксилируется, превращаясь при этом в орсин (5-метилрезорцин) — предшественник лишайниковых красителей, например красного лакмуса. Асахина[1] установил, что гирофоровая кислота представляет собой тридепсид орселлиновой кислоты. Гирофоровая кислота выделена из *Gyrophora esculenta,* растущего на скалах в Японии.

Хлорогеновая кислота ($[\alpha]_D = -33°$ в воде) представляет собой депсид, построенный из одной молекулы α,β-ненасыщенной кофейной кислоты и одной молекулы хинной кислоты (тетраоксициклогексанкарбоновой кислоты), найденной наряду с хинином в коре хинного дерева (Фрейденберг, 1920).



хлорогеновая кислота

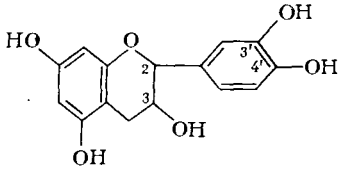
Она содержится в больших количествах в бобах кофе в виде калиевой соли, связанной с одной молекулой кофеина.

Для приготовления чернил используются таннины типа галловой кислоты. Они образуют бесцветные водорастворимые соли закиси железа, которые, окисляясь на воздухе, превращаются в окрашенные в черный цвет нерастворимые в воде соли окиси железа. Чтобы сделать чернила видимыми с самого начала, к ним добавляют синий краситель, который не должен быть светопрочным. Таннины используются также при крашении хлопчатобумажных тканей некоторыми основными красителями. Ткань, пропитанную таннином, обрабатывают, например, антимонилтартратом, который закрепляет полиоксикислоту на волокне, и, таким образом, появляются кислотные группы, способные связывать

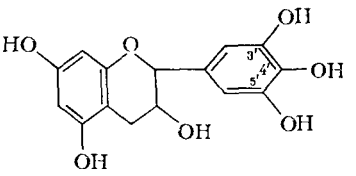
[1] Ясухико Асахина; родился в 1881 г. в Токио (Япония); доктор философии Токийского университета (ученик Симояма).

краситель. Вещество, которое служит связующим звеном между тканью и красителем, называют протравой (лат. *mordere* — травить).

24.14 Таннины неэфирного типа. — Таннины второго типа содержат фенольные остатки, соединенные связями С—С или С—О—С. Некоторые из них относятся к широко распространенной группе катехинов. В качестве примера можно привести (—)-эпикатехин, полученный из *Acacia catechu*, и чайный катехин II, выделенный из зеленого чая, представляющие собой пента- и соответственно гексаоксифлаваны:

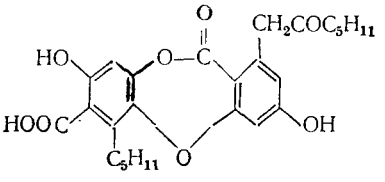


(-)-эпикатехин

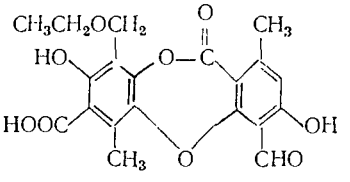


чайный катехин II

Оба соединения представляют собой гидрированные производные антоцианидинового пигмента. (—)-Эпикатехин и его 3-галоидпроизводное являются обычными составными частями чайных листьев. Группа лишайниковых веществ, исследованных Асахина, получила название депсидонов; к ним принадлежат, например, физодовая и цетраровая кислоты:



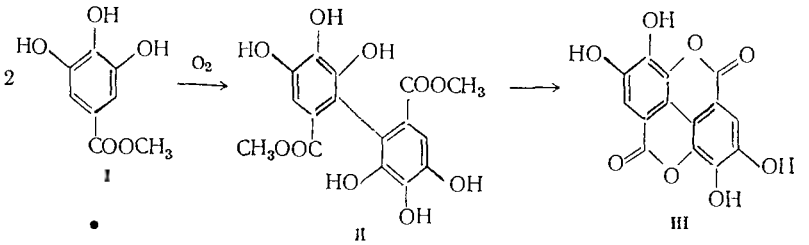
физодовая кислота



цетраровая кислота

Эллаговая кислота, составная часть многих таннинов, имеет строение фенольного дилактона хиноидного типа. Она кристаллизуется из пиридина в виде желто-зеленых игл, плавящихся выше 360 °С, нерастворима в эфире, плохо растворима в воде, но хорошо растворяется в щелочах, давая ярко-желтые растворы. Эллаговая кислота окрашивает хлопчатобумажную ткань (протравленную солями хрома) в очень светопрочный оливково-зеленый цвет.

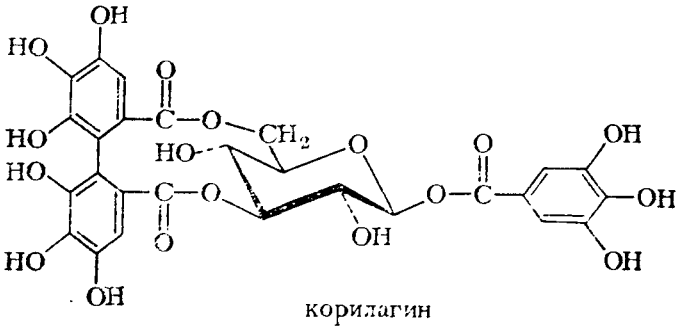
Метиловый эфир галловой кислоты I (но не свободная кислота) самоокисляется в 2 н. растворе аммиака, образуя диметиловый эфир гексаоксидифеновой кислоты II, который в результате внутримолекулярной транс-этерификации быстро превращается в эллаговую кислоту III:



I II III

Это наблюдение навело на мысль, что эллаговая кислота образуется в природе в результате окислительной конденсации эфиров гал-

ловой кислоты, главным образом ее эфиров с сахарами. Вывод полностью подтвердился работой Шмидта[1], показавшего, что таннин корилагин, способный превращаться в эллаговую кислоту, является диэфиром галлоилглюкозида и гексаоксидифеновой кислоты (1956):



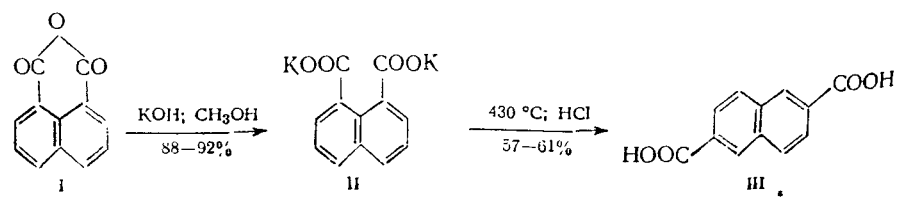
корилагин

Входящая в состав корилагина гексаоксидифеновая кислота оптически активна (изомерия производных дифенила).

МНОГООСНОВНЫЕ КИСЛОТЫ

24.15 **Ароматические поликислоты.** — В течение многих лет фталевую кислоту получали в промышленности в виде ангидрида путем парофазного каталитического окисления воздухом нафталина, выделяемого из каменноугольной смолы. С развитием эффективных способов ароматизации углеводородов C_8, получаемых из нефти, и развития методов разделения изомерных ксилолов (см. том I; 7.16) фталевую, изофталевую (т. пл. 348 °С) и терефталевую (возгоняется около 300 °С) кислоты стали готовить окислением ксилолов, в результате чего эти кислоты стали доступными продуктами химической переработки нефти. Терефталевая кислота умеренно растворима в воде; менее симметричные изомеры легко растворяются в горячей воде.

Новый путь получения терефталевой кислоты, описанный Рекке (1960), основан на наблюдениях, опубликованных в 1873 г., независимо друг от друга Рихтером и Вислиценусом. В качестве примера этого метода, носящего общий характер, можно привести синтез нафталин-2,6-дикарбоновой кислоты (т. пл. 313 °С), исходя из 1,8-нафталевого ангидрида I (т. пл. 275 °С). Ангидрид гидролизуют едким кали, образовавшуюся дикалиевую соль II осаждают метиловым спиртом и отделяют, затем сушат и подвергают пиролизу. Карбоксильные группы мигрируют при повышенной температуре в пространственно менее затрудненные положения, и после подкисления охлажденного плава выделяется свободная 2,6-дикарбоновая кислота III:



I II III

[1] Отто Т. Шмидт; родился в 1894 г. в Карлсруэ (Германия); доктор философии Мюнхенского университета (ученик Вильштеттера).

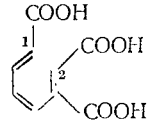
Этот метод может быть использован для перегруппировки фталевой и изофталевой кислот в терефталевую кислоту (90—95%); дифенил-2,2′-дикарбоновой кислоты — в 4,4′-изомер; пиррол-3,4-дикарбоновой кислоты — в 2,5-изомер и пиридин-2,3-дикарбоновой кислоты — в 2,5-изомер.

Сходной реакцией является термическое диспропорционирование калиевых солей карбоновых кислот, например превращение калиевой соли бензойной кислоты в дикалиевую соль терефталевой кислоты и бензол. В качестве других примеров можно также привести превращение трех пиридинкарбоновых кислот в пиридин-2,5-дикарбоновую кислоту (30—50%); фуран-2-карбоновой кислоты в фуран-2,5-дикарбоновую кислоту; хинолин-2-карбоновой кислоты в хинолин-2,4-дикарбоновую кислоту.

Изучая кинетику этих реакций с помощью меченых ^{14}C соединений, Огата (1960) нашел, что превращение фталевой кислоты в терефталевую представляет собой внутримолекулярную перегруппировку, а превращение бензойной кислоты в терефталевую является диспропорционированием.

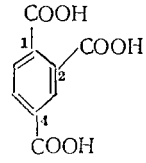
Ниже приведены формулы и некоторые характеристики трех изомерных трикарбоновых кислот и их производных:

Гемимеллитовая кислота:



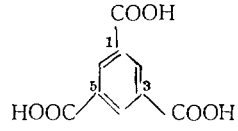
т. пл. кислоты 190—197 °С, разл.
» ангидрида 196° С
» триметилового эфира 102 °С

Тримеллитовая кислота:



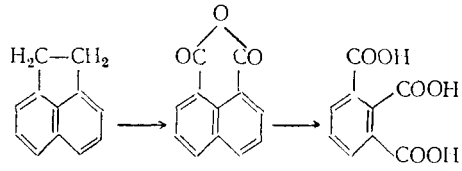
т. пл. кислоты 225—235 °С, разл.
» ангидрида 166 °С
триметиловый эфир—жидкость

Тримезиновая кислота:



т. пл. кислоты 380 °С
» триметилового эфира 144° С

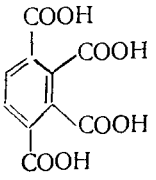
Первые две несимметричные кислоты очень хорошо растворимы в воде и извлекаются из водных растворов эфиром или этилацетатом только при многократной обработке свежими порциями растворителя или путем непрерывной экстракции. 1,2,3- и 1,2,4-Кислоты образуют при нагревании ангидриды и плавятся не резко и с разложением. 1,2,3-Изомер, гемимеллитовую кислоту, лучше всего получать ступенчатым окислением аценафтена (выделяемого из каменноугольной смолы):



аценафтен — нафталевый ангидрид — гемимеллитовая кислота

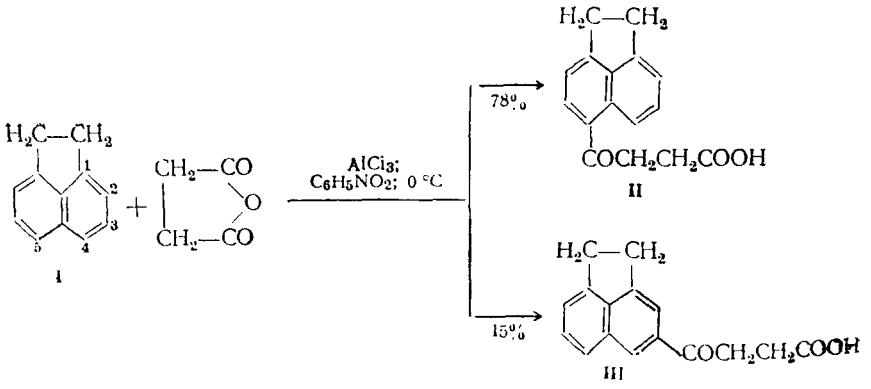
Тримеллитовая кислота (1,2,4-) и тримезиновая кислота (1,3,5-) образуются при окислении перманганатом соответствующих триметилбензолов — псевдокумола и мезитилена.

Пренитовая кислота (бензол-1,2,3,4-тетракарбоновая кислота, т. пл. 241 °С, разл.)



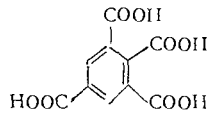
очень хорошо растворима в воде и извлекается из растворов крайне медленно эфиром; ее диангидрид плавится при 196 °С. Эту кислоту лучше всего идентифицировать в виде тетраметилового эфира — кристаллического соединения (т. пл. 133 °С), получаемого при помощи диазометана. Отличительным свойством этого эфира является то, что на свету он приобретает яркую пурпурную окраску, исчезающую при плавлении и перекристаллизации. При взаимодействии пренитовой кислоты с метиловым спиртом в присутствии хлористого водорода реагируют предпочтительно карбоксильные группы, находящиеся в пространственно менее затрудненных 1- и 4-положениях, в результате чего образуется 1,4-диметиловый эфир (т. пл. 177 °С).

Пренитовая кислота может быть получена окислением пренитола (см. 18.14) или индандиона — промежуточного соединения в синтезе пренитола по способу Бухта (см. 18.10). Другой удобный метод (выход 33%) получения этой кислоты состоит в окислении перманганатом нафталин-1,4-дикарбоновой кислоты, которая получается через стадию 1,2- и 1,4-присоединения натрия к нафталину. Еще более подходящее исходное соединение для синтеза пренитовой кислоты получают сукцинилированием аценафтена I. Это β-(аценафтоил-5)-пропионовая кислота II (т. пл. 208 °С), которая может быть выделена в виде натриевой соли, менее растворимой, чем соль β-(аценафтоил-3)-пропионовой кислоты III (т. пл. 181 °С):



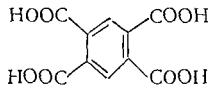
В случае же метиловых эфиров наблюдается обратное соотношение растворимостей и поэтому кислоту III можно легко выделить после этерификации продукта, полученного из маточника. Однако разделения и не требуется, так как оба изомера при окислении перманганатом превращаются в пренитовую кислоту (выход 25%).

Меллофановая кислота (бензол-1,2,3,5-тетракарбоновая кислота, т. пл. 260—265 °С, разл.)



была выделена в качестве продукта окисления многих производных бензола и многоядерных соединений. Идентификация таких продуктов окисления, обычно в виде эфиров с четкой температурой плавления (т. пл. тетраметилового эфира 111 °С), часто дает важные данные для установления строения исходных веществ. Необходимый для сравнения образец меллофановой кислоты может быть легко получен окислением мезитиленкарбоновой кислоты (приготовленной из броммезитилена) азотной кислотой при 170—180 °С.

Пиромеллитовая кислота — симметрично замещенная четырехосновная кислота (т. пл. 276 °С, разл.)

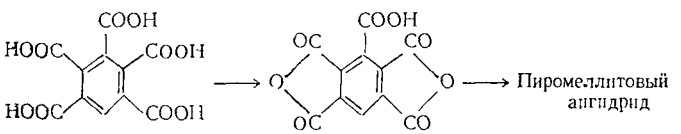


получается окислением дурола азотной кислотой или конденсацией псевдокумола с хлористым ацетилом в присутствии хлористого алюминия с последующим окислением образующегося ацетопсевдокумола (2,4,5-триметилацетофенона) сначала гипобромитом натрия, а затем перманганатом. Ее тетраметиловый эфир плавится при 141 °С, а диангидрид при 286 °С.

Хорошим способом получения пиромеллитовой кислоты является также превращение *м*-ксилола в дихлорметильное производное с последующим окислением (Бейли, 1962). Пиромеллитовая кислота выпускается в виде дигидрата.

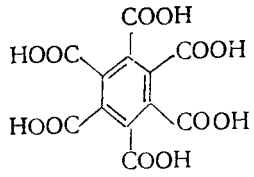
Свое название эта кислота получила вследствие того, что она образуется в виде устойчивого диангидрида при сильном нагревании шестиосновной меллитовой кислоты. Пиромеллитовый диангидрид образует комплексы (1 : 1) с полиметилбензолами и, являясь π-кислотой, приближается по силе к тетрацианэтилену (Ферштандиг, 1961).

Бензолпентакарбоновая кислота (т. пл. 238 °С, разл.) получается действием перманганата калия на пентаметилбензол. Если кислоту нагревать при пониженном давлении выше ее температуры плавления, то образуется стекловидный диангидрид, который декарбоксилируется при 270—300 °С, превращаясь в пиромеллитовый ангидрид:



бензолпентакарбоновая кислота — диангидрид (аморфный)

Меллитовая кислота представляет собой шестиосновную кислоту (т. пл. в запаянном капилляре 288 °С). Она получила такое название благодаря тому, что ее алюминиевая соль ($Al_2C_{12}O_{12}\cdot 18H_2O$) встречается в виде минерала меллита (медовый камень) в буром угле. Ее получают путем окисления графита или гексаметилбензола перманганатом, а также путем окисления древесного угля азотной кислотой ($d=1{,}5$).

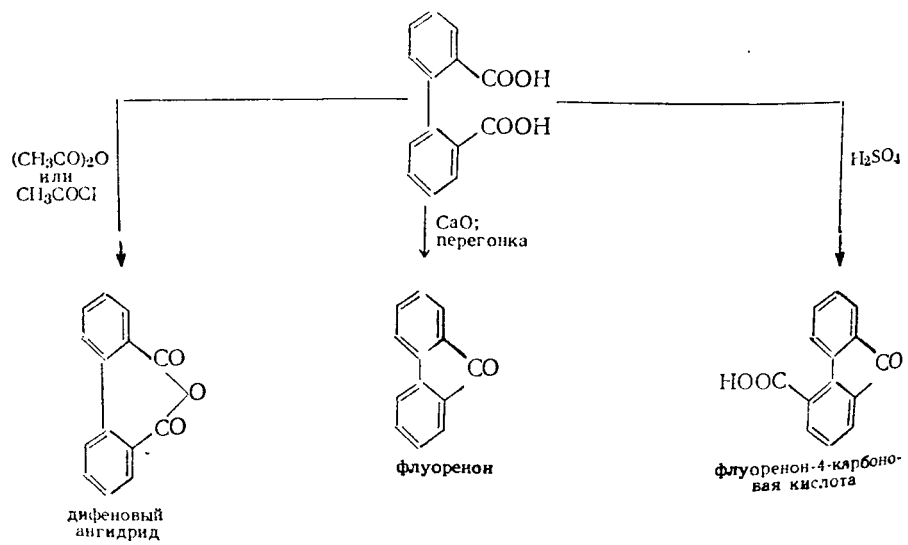


меллитовая кислота

Взаимодействием кислоты с тионилхлоридом был получен диангидрид, плавящийся с разложением около 300 °С; свободные карбоксильные группы находятся, вероятно, в 1- и 4-положениях. Если меллитовую кислоту нагревать с хлористым ацетилом в запаянной трубке при 160 °С, то образуется стойкий триангидрид, возгоняющийся при 200 °С и давлении 3—4 *мм рт. ст.*; гексаметиловый эфир плавится при 188 °С.

Синтез дифеновой кислоты из антраниловой кислоты уже был рассмотрен в разделе 21.27. Другим способом ее получения может служить окисление фенантренхинона перекисью водорода.

Дифеновая кислота под действием хлористого ацетила или уксусного ангидрида превращается в дифеновый ангидрид (т. пл. 217 °С). Однако она дегидратируется при нагревании не так легко, как многоосновные кислоты, содержащие карбоксильные группы в соседних положениях в одном и том же кольце, когда при замыкании образуются пятичленные, а не семичленные циклы. Так, при осторожном нагревании дифеновая кислота может быть возогнана в виде игл без дегидратации. Перегонка дифеновой кислоты в присутствии извести (см. схему) приводит к замыканию пятичленного кольца с отщеплением двуокиси углерода и образованием флуоренона (т. пл. 84 °С; т. кип. 341,5 °С). Под действием концентрированной серной кислоты происходит замыкание кольца с элиминированием воды за счет карбоксильной группы и водородного атома, находящегося в орто-положении соседнего кольца, и образуется флуоренон-4-карбоновая кислота (т. пл. 227 °С):



дифеновый ангидрид

флуоренон

флуоренон-4-карбоновая кислота

24.15а Константы диссоциации многоосновных кислот. — Константы ступенчатой диссоциации многоосновных карбоновых кислот (Максвелл, Партингтон, 1937) приведены в таблице 27. Сила кислот, характеризуемая величиной $pK_{к1}$, постепенно возрастает с введением дополнительных карбоксильных групп, особенно при их вступлении в

Таблица 27

Константы диссоциации кислот*

Кислота	Положение карбоксильных групп	Константы диссоциации					
		$pK_{к1}$	$pK_{к2}$	$pK_{к3}$	$pK_{к4}$	$pK_{к5}$	$pK_{к6}$
Бензойная	1	4,17	—	—	—	—	—
фталевая	1,2	3,00	5,28	—	—	—	—
Изофталевая	1,3	3,28	4,46	—	—	—	—
Терефталевая	1,4	(3,82)	—	—	—	—	—
Гемимеллитовая	1,2,3	2,80	4,20	5,89	—	—	—
Тримеллитовая	1,2,4	2,52	3,85	5,20	—	—	—
Тримезиновая	1,3,5	3,12	3,89	4,70	—	—	—
Пренитовая	1,2,3,4	2,06	3,25	4,72	6,21	—	—
Меллофановая	1,2,3,5	2,38	3,51	4,44	5,82	—	—
Пиромеллитовая	1,2,4,5	1,92	2,89	4,49	5,64	—	—
Бензолпентакарбоновая	1,2,3,4,5	1,80	2,74	3,96	5,25	6,46	—
Меллитовая	1,2,3,4,5,6	1,40	2,19	3,31	4,80	5,89	6,96

* За исключением величины, помещенной в скобках, все константы определялись при ионной силе раствора 0,03.

орто- или вицинальное положения. Эта зависимость приблизительно соответствует наблюдаемой для двухосновных алифатических кислот, кислотность которых повышается по мере сближения карбоксильных групп. С увеличением числа карбоксильных групп в ядре диссоциация последнего протона у многозарядного иона становится все труднее.

24.16 Жирноароматические кислоты. — Кислоты, содержащие фенильную группу на конце насыщенной алифатической цепи, ω-фенилалкановые кислоты, являются важными промежуточными соединениями органического синтеза. Представители кислот этого типа приведены в табл. 28 вместе с двумя часто встречающимися непредельными кислотами.

Фенилуксусная кислота может быть получена из толуола через хлористый бензил, который реагирует с цианистым натрием в водном спирте, образуя бензилцианид (выход 80—90%); последующий гидролиз полученного нитрила разбавленной серной кислотой приводит к образованию фенилуксусной кислоты (выход 80%). Эту кислоту получают также восстановлением миндальной кислоты при действии иодистого калия, красного фосфора и фосфорной кислоты (выход 90%). Недавно Рейтсема (1962) предложил новый путь синтеза фенилуксусной кислоты, заключающийся в окислении этилбензола водным раствором бихромата натрия при нагревании в автоклаве в течение 1 *ч* при 275 °С:

$$C_6H_5CH_2CH_3 + Na_2Cr_2O_7 \longrightarrow C_6H_5CH_2COONa + Cr_2O_3 + NaOH + H_2O$$

Реакционную смесь фильтруют, извлекают эфиром непрореагировавший этилбензол (8%) и после подкисления водного раствора выделяют фенилуксусную кислоту (выход 89%). Толуол превращается в аналогичных условиях в бензойную кислоту уже при 200 °С; выход 96%. В случае этилбензола, по-видимому, вначале воздействию подвергается метиленовая группа и образуется эфир хромовой кислоты, который затем перегруппировывается и окисляется по типу реакции Вильгеродта (см. 25.14).

Таблица 28

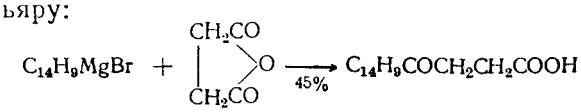
ω-Фенилалкановые кислоты

Кислота	Формула	Т. пл. °С	Т. кип. °С	$pK_к^{25°}$
Фенилуксусная	$C_6H_5CH_2COOH$	78	265	4,31
Гидрокоричная (β-фенилпропионовая)	$C_6H_5CH_2CH_2COOH$	49	280	4,64
γ-Фенилмасляная	$C_6H_5CH_2CH_2CH_2COOH$	51	171 (15 *мм рт. ст.*)	—
δ-Фенил-*н*-валериановая	$C_6H_5CH_2CH_2CH_2CH_2COOH$	61	178 (13 *мм рт. ст.*)	—
ε-Фенил-*н*-капроновая	$C_6H_5CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2COOH$	—	208 (30 *мм рт. ст.*)	—
Коричная (*транс*-)	$C_6H_5CH{=}CHCOOH$	136	—	4,43
Фенилпропиоловая	$C_6H_5C{\equiv}CCOOH$	137	—	2,23
Гомофталевая	*о*-$HOOCC_6H_4CH_2COOH$	183	—	—
о-Фенилендиуксусная	*о*-$C_6H_4(CH_2COOH)_2$	150	—	3,96
м-Фенилендиуксусная	*м*-$C_6H_4(CH_2COOH)_2$	170	—	—
п-Фенилендиуксусная	*п*-$C_6H_4(CH_2COOH)_2$	244	—	—
β-(*о*-Метиленкарбоксифенил)-пропионовая кислота	*о*-$HOOCCH_2C_6H_4CH_2CH_2COOH$	139	—	—

Следующий член этого ряда — β-фенилпропионовая кислота, называемая также гидрокоричной кислотой, потому что она легче всего получается восстановлением ее ненасыщенного аналога — коричной кислоты $C_6H_5CH{=}CHCOOH$. Хорошие выходы получаются при восстановлении амальгамой натрия, каталитическим гидрированием, а также при электрохимическом восстановлении коричной кислоты.

Коричная кислота может быть легко синтезирована из бензальдегида (см. том I; 13,6; 13,8; 13,16). Она является главной составной частью душистой бальзамной смолы, стиракса, применявшейся прежде как отхаркивающее средство и как курительный фимиам — ладан. В восточном и американском стираксе содержится 47—51% свободной коричной кислоты и небольшое количество стирола $C_6H_5CH{=}CH_2$, продукта ее декарбоксилирования. Замещенные в ядре производные гидрокоричной кислоты, которые из-за недоступности соответствующих альдегидов нельзя получить описанным выше способом, иногда могут быть синтезированы из галоидных бензилов конденсацией с натриймалоновым эфиром (см. 23.4).

γ-Фенилмасляная кислота $C_6H_5CH_2CH_2CH_2COOH$ хорошо получается сукцинилированием бензола по способу Фриделя—Крафтса с последующим восстановлением кетокислоты по Клемменсену. Этот метод применим для синтеза многих других γ-арилмасляных кислот, но там, где необходимая ориентация не может быть достигнута путем замещения, требующаяся промежуточная кетокислота может быть получена по Гриньяру:



9-фенантрилмагний-бромид

β-9-фенантроилпропионовая кислота (т. пл. 181 °С)

При помощи реакции Штоббе (см. том I; 13,12) можно получить γ-алкил-γ-фенилмасляные кислоты.

Следующий гомолог, δ-фенил-*н*-валериановая кислота, был синтезирован, исходя из коричного альдегида, в три стадии, причем, по опубликованным данным, две последние реакции протекают практически с количественным выходом:

$$C_6H_5{-}CH{=}CH{-}CHO + CH_2(COOH)_2 \xrightarrow[70-80\%]{CH_3COOH;\ 95\ ^\circ C}$$

коричный альдегид

$$\longrightarrow C_6H_5{-}CH{=}CH{-}CH{=}C(COOH)_2 \xrightarrow{H_2:\ Pd} C_6H_5{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH(COOH)_2 \xrightarrow{\text{нагревание}}$$

фенилбутадиендикарбоновая кислота (т. пл. 208 °С, разл.)

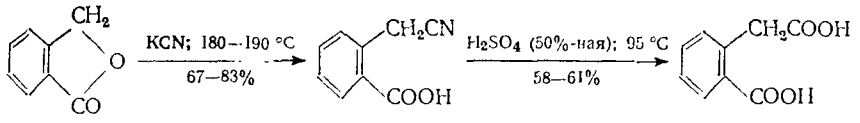
ω-фенил-*н*-бутилендикарбоновая кислота (т. пл. 98 °С)

$$\longrightarrow C_6H_5{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH$$

δ-фенил-*н*-валериановая кислота

ε-Фенил-*н*-капроновая кислота была синтезирована несколькими способами: восстановлением кетокислоты, образующейся при окислении хромовой кислотой карбинола, полученного взаимодействием фенилмагнийбромида с циклогексаноном (см. том I; 8.29); конденсацией по Фриделю—Крафтсу хлорангидрида полуэфира адипиновой кислоты с бензолом с последующим восстановлением по Клемменсену; путем постепенного удлинения боковой цепи.

Гомофталевая кислота (т. пл. 183 °С, разл.; $pK_{к1}=3{,}72$; $pK_{к2}=6{,}05$; диметиловый эфир, т. пл. 42 °С), представляющая собой *о*-карбоксипроизводное фенилуксусной кислоты, может быть получена из промежуточного нитрила, карбоксифенилацетонитрила (т. пл. 116 °С, разл.), образующегося в результате реакции, открытой Вислиценусом (1886). Для получения нитрила расплавленный фталид нагревают с цианистым калием, затем охлажденный плав растворяют в воде, подкисляют и гидролизуют серной кислотой:



фталид

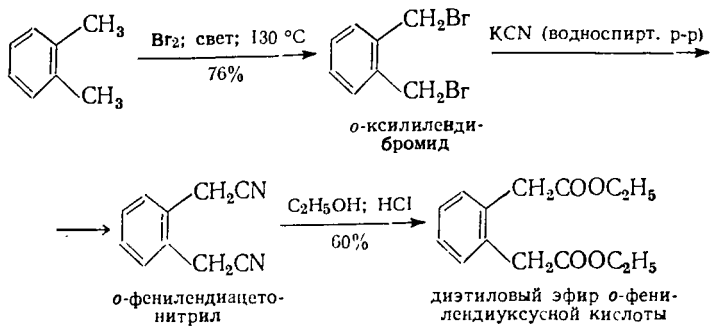
о-карбоксифенилацетонитрил

гомофталевая кислота

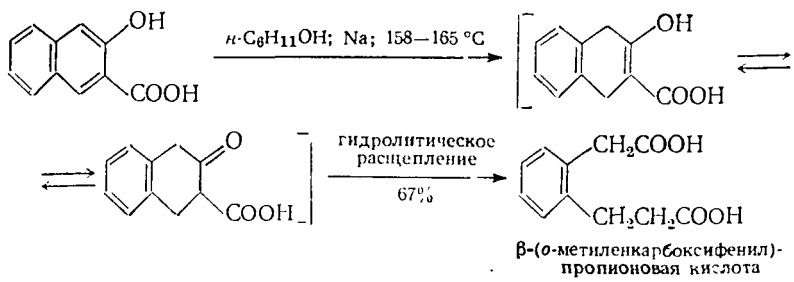
При нагревании или под действием хлористого ацетила гомофталевая кислота превращается в ангидрид (шестичленное кольцо), т. пл. 141 °С. Карбоксильная группа, находящаяся в боковой цепи, этерифицируется легче, чем связанная с кольцом. Так, частичная этерификация метиловым спиртом в присутствии хлористого водорода на холоду приводит к образованию 1-метилового эфира гомофталевой кислоты $HOOCC_6H_4CH_2COOCH_3$ (т. пл. 98 °С; $pK_к=4{,}12$). При взаимодействии ангидрида с бензолом в присутствии хлористого алюминия образуется дезоксибензоин-2′-карбоновая кислота $C_6H_5COCH_2C_6H_4COOH$ (т. пл. 170 °С).

о-Фенилендиуксусная кислота получается бромированием *о*-ксилола в боковую цепь с последующим превращением дибромида (т. пл. 93 °С)

через динитрил (т. пл. 60 °С) в двухосновную кислоту (выделена в виде диэтилового эфира; т. кип. 147 °С при 2 *мм рт. ст.*):



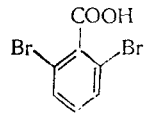
Следующим гомологом этого ряда является β-(*о*-метиленкарбоксифенил)-пропионовая кислота. Она легко получается путем восстановительной реакции, аналогичной превращению салициловой кислоты в пимелиновую (см. 15.22); 1,4-присоединение водорода приводит к образованию промежуточного енола, таутомерной формой которого является β-кетокислота, легко подвергающаяся гидролитическому расщеплению (реакция, обратная циклизации по Дикману):

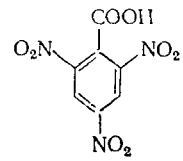


24.17 **Этерификация ароматических кислот.** — Алифатические карбоновые кислоты типа RCH_2COOH легко этерифицируются спиртом в присутствии минеральной кислоты в качестве катализатора, между тем как кислоты типа R_3CCOOH с карбоксильной группой при четвертичном углеродном атоме реагируют гораздо медленнее.

Возможно, это обусловлено тем, что алкильные группы, занимающие большое пространство по соседству с карбоксильной группой, мешают образованию промежуточного комплекса, получающегося в результате ионного присоединения. Еще более отчетливо это видно на примерах подавления каталитической этерификации в ряду производных бензойной кислоты, содержащих заместители в обоих орто-положениях. Это явление было открыто и тщательно исследовано В. Мейером (1894), но отдельные случаи такого блокирующего действия были отмечены еще раньше Гофманом (1872), наблюдавшим, что некоторые производные диалкиланилинов, замещенные в орто-положениях к функциональной группе, очень стойко выдерживают действие галоидных алкилов. В. Мейер исследовал способность ароматических кислот образовывать эфиры, проводя этерификацию как при кипячении в течение 3—5 *ч* раствора кислоты в метаноле, содержавшем 3% хлористого водорода (метод Фишера), так и насыщением хлористым водородом раствора кислоты в метаноле на холоду, причем раствор затем оставляли стоять в течение ночи. Он установил, что в случае бензойной кис-

лоты или ее мета- и пара-замещенных метиловые эфиры получаются любым способом приблизительно с 90%-ным выходом, тогда как из ди-*о*-замещенных кислот эфиры образуются в незначительном количестве, либо совсем не образуются. Если оба орто-положения блокированы нитро-, хлор- или бром-заместителями, то даже в жестких усло-



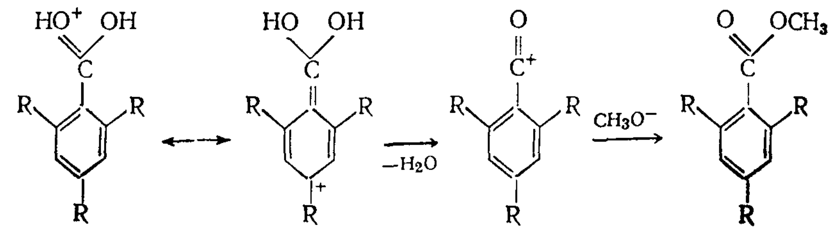


виях не получается заметных количеств эфира, тогда как в случае метил-, окси- или фтор-ди-*о*-замещенных кислот этерификация все же происходит, но лишь в очень слабой степени. Присутствие одного орто-заместителя уже вызывает заметное блокирующее действие, например, *о*-гидроксильная группа салициловой кислоты оказывает такое тормозящее действие, что для получения удовлетворительного выхода метилсалицилата продолжительность этерификации увеличивается в 5 раз по сравнению с продолжительностью этерификации бензойной кислоты.

Неудовлетворительные результаты этерификации ди-*о*-замещенных кислот нельзя приписать нестойкости продуктов реакции, так как эфиры мезитиленкарбоновой, 2,6-дибромбензойной и других подобных кислот могут быть получены действием иодистого метила на серебряные соли кислот, реакцией с диазометаном или взаимодействием хлорангидрида кислоты со спиртом, и они очень устойчивы к кислотному и щелочному гидролизу. Таким образом, *о*-заместители блокируют гидролиз эфиров так же, как они подавляют каталитическую этерификацию. В. Мейер ввел термин «пространственное затруднение» для характеристики блокирующего действия и высказал предположение, что блокирование данной группировкой этерификации или гидролиза связано с ее относительным размером, о котором можно судить по атомным весам. Так, фтор в орто-положении создает меньшее пространственное затруднение, чем хлор или бром и, следовательно, химическая природа заместителя не является определяющим фактором. Группы, ориентирующие как в орто-, пара-, так и в мета-положение подавляют этерификацию, если они находятся рядом с карбоксильной группой. Устойчивость в отношении этерификации, отмеченная у мезитиленкарбоновой кислоты 2,4,6-$(CH_3)_3C_6H_2COOH$ не наблюдается при удалении карбоксильной группы от ядра. Так, например, мезитиленуксусная кислота 2,4,6-$(CH_3)_3C_6H_2CH_2COOH$ легко этерифицируется по Фишеру. Однако влияние орто-заместителей, вероятно, является результатом нескольких факторов, включающих эффективный объем заместителя, влияние последнего на константу диссоциации кислоты, а также возможность образования координационных или клешневидных связей с карбоксильной группой.

Ньюмен (1941) нашел, что 2,4,6-триметилбензойная кислота образует эфиры при растворении в 100%-ной серной кислоте и последующем прибавлении полученного раствора к спирту. Реакция продолжается всего несколько минут и протекает с очень хорошими выходами. И наоборот, полученный эфир легко гидролизуется при выливании его сернокислотного раствора в воду. Бензойная кислота в этих условиях не этерифицируется, а ее метиловый эфир не гидролизуется. Согласно интерпретации Ньюмена, в обоих случаях органическая кислота при-

соединяет протон серной кислоты, образуя сопряженную кислоту I, стабилизованную за счет резонанса. Однако резонансные структуры требуют копланарности всех углеродных и кислородных атомов. Поэтому, если R представляет собой метильную группу, взаимодействие между метильной и гидроксильной группами увеличивает склонность к отщеплению молекулы воды и получается положительно заряженный ион III, который способен реагировать с метанолом, причем образуется эфир IV:



I II III IV

В отсутствие пространственного затруднения (R=H) структуры I и II и т. д. (кроме *п*-формы II возможны еще две резонансные *о*-формы) устойчивы и вода не отщепляется. Некоторые кислоты, например 2,4,6-трибромбензойная, не этерифицируются этим методом.

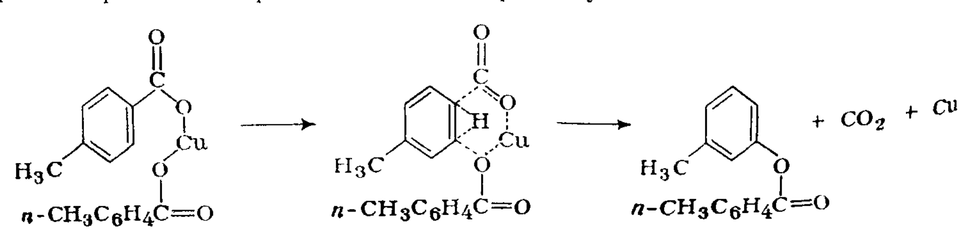
24.18 Окислительное декарбоксилирование. — Если медную соль бензойной кислоты нагревать несколько часов при 260—300 °C, она разлагается с образованием фенилового эфира бензойной кислоты, двуокиси углерода и меди (Толенд, 1961):

$$(C_6H_5COO)_2Cu \longrightarrow C_6H_5COOC_6H_5 + CO_2 + Cu$$

В присутствии воды в качестве конечных продуктов получают фенол и бензойную кислоту:

$$C_6H_5COOC_6H_5 + H_2O \longrightarrow C_6H_5OH + C_6H_5COOH$$

Фенол образуется также и при взаимодействии бензойной кислоты с окисью меди. Хорошим методом получения одного моля фенола из двух молей бензойной кислоты является окисление реакционной смеси кислородом воздуха в присутствии лишь каталитических количеств меди. Применение этой реакции к замещенным кислотам показало, что фенольный гидроксил вступает в орто-положение к исходной карбоксильной группе. Так, в отсутствие воды из *п*-толуиловой кислоты образуется *м*-крезиловый эфир *п*-толуиловой кислоты, а из *м*-толуиловой кислоты — смесь приблизительно равных количеств *о*- и *п*-крезиловых эфиров. Эти данные дают возможность предположить, что пиролиз медной соли *п*-толуиловой кислоты I с образованием эфира III протекает через циклическое промежуточное состояние II:



I II III

Эта же окислительная реакция была независимо от Толенда открыта Кэдингом (1961). Большой интерес представляет наблюдение, что 2-нафтойная кислота подвергается атаке в положение-3 с образованием 2-нафтола, причем 1-нафтола не образуется; из 1-нафтойной кислоты тоже получается 2-нафтол.

ВОПРОСЫ И УПРАЖНЕНИЯ

1. Предложите методы получения 2,4- и 2,5-диметилбензойных кислот, исходя из углеводородов, содержащихся в каменноугольной смоле.
2. Укажите все стадии синтеза антраниловой кислоты из нафталина.
3. Укажите стадии получения *м*-толуиловой кислоты из толуола.
4. Объясните, почему многоосновные кислоты бензола идентифицируют в виде разных производных, а не как таковые?
5. Предложите схему синтеза 4,4′-дибромдифеновой кислоты (4,4′-дибромдифенил-2,2′-дикарбоновой кислоты).
6. Как можно синтезировать из какой-нибудь кислоты, приведенной в табл. 28, следующие соединения:

а) γ-*п*-(толил)-масляную кислоту;
б) 1,5-дифенилпентан;
в) β-тетралон (формулу см. стр. 382).

Глава 25*

АРОМАТИЧЕСКИЕ АЛЬДЕГИДЫ И КЕТОНЫ

Альдегиды и кетоны, у которых карбонильная группа связана с ароматическим ядром, лишь незначительно отличаются от карбонилсодержащих соединений алифатического ряда. Наиболее интересными областями химии ароматических альдегидов и кетонов являются способы их получения и применения для синтетических целей. Кетоны

Таблица 29

Бензальдегид и его монозамещенные производные

Название	Формула	Т. пл. °С	Т. кип. °С
Бензальдегид	C_6H_5CHO	Жидкость	179
м-Толуиловый альдегид	*м*-$CH_3C_6H_4CHO$	То же	199
п-Толунловый альдегид	*п*-$CH_3C_6H_4CHO$	»	204
о-Хлорбензальдегид	*о*-ClC_6H_4CHO	11	208 (748 *мм рт. ст.*)
п-Хлорбензальдегид	*п*-ClC_6H_4CHO	49	213 (748 *мм рт. ст.*)
о-Нитробензальдегид	*о*-$NO_2C_6H_4CHO$	44	—
м-Нитробензальдегид	*м*-$NO_2C_6H_4CHO$	58	—
п-Нитробензальдегид	*п*-$NO_2C_6H_4CHO$	106	—
о-Аминобензальдегид	*о*-$NH_2C_6H_4CHO$	40	—
п-Аминобензальдегид	*п*-$NH_2C_6H_4CHO$	71	—
Салициловый альдегид	*о*-HOC_6H_4CHO	—7	197
м-Оксибензальдегид	*м*-HOC_6H_4CHO	108	—
п-Оксибензальдегид	*п*-HOC_6H_4CHO	116	—
о-Метоксибензальдегид	*о*-$CH_3OC_6H_4CHO$	3,35	244
Анисовый альдегид	*п*-$CH_3OC_6H_4CHO$	0	248
п-Диметиламинобензальдегид	*п*-$(CH_3)_2NC_6H_4CHO$	75	—

* Перевод Э. М. Бамдас.

типа ArCOR и ArCOAr′ обычно синтезируют по методу Фриделя — Крафтса, а для получения альдегидов применяют ряд специальных реакций. В последующих разделах эти методы классифицированы по типам исходных соединений. Свойства наиболее известных замещенных бензальдегидов приведены в табл. 29.

25.1 Получение альдегидов из арилметанов ($ArCH_3 \rightarrow ArCHO$). — Бензальдегид встречается в природе в виде гликозида амигдалина, найденного в семенах горького миндаля. Амигдалин, представляющий собой β-генциобиозид нитрила миндальной кислоты $C_6H_5CH(CN)O—C_{12}H_{21}O_{10}$, гидролизуется ферментами с выделением бензальдегида, цианистого водорода и сахара. Жидкий продукт гидролиза — бензальдегид — обладает характерным ароматическим запахом, вследствие чего он был назван «маслом горького миндаля». Бензальдегид является также главной составной частью эфирных масел, выжимаемых из ядер косточек персиков, вишен и других плодов и ягод.

Бензальдегид находит применение как важный промежуточный продукт в синтезе красителей и многих других химических веществ, а также используется в качестве душистого вещества в парфюмерии. В технике его обычно получают из толуола. Один из хороших способов превращения толуола в альдегид заключается в хлорировании боковой цепи в аппаратуре из стекла пирекс или фарфора (предпочтительно с облучением), последующем фракционировании и гидролизе фракции, содержащей бензальхлорид:

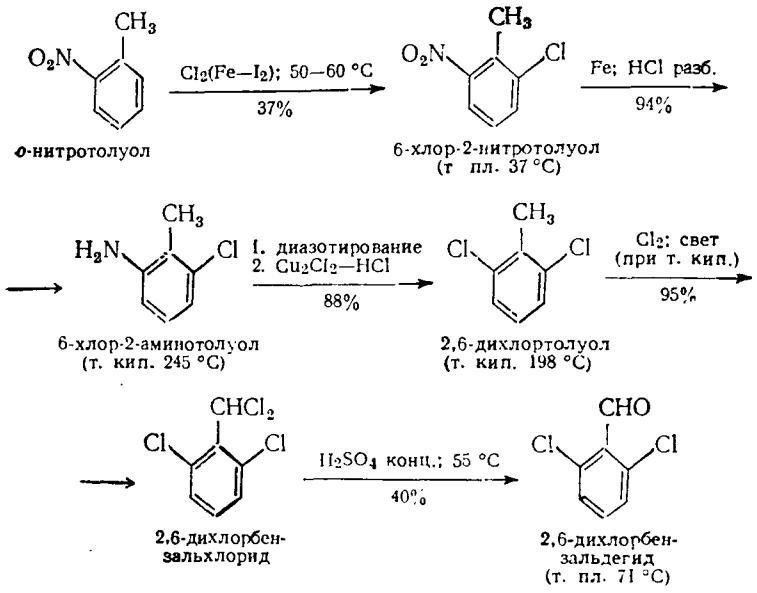
$$C_6H_5CH_3 \longrightarrow C_6H_5CHCl_2 \xrightarrow[76\%]{} C_6H_5CHO$$

Гидролиз проводят водой при 95—100 °С в присутствии катализатора — порошкообразного железа или бензоата железа. Затем гидролизат нейтрализуют известью и отгоняют бензальдегид с водяным паром. При получении альдегида по этому способу обычно в качестве побочного продукта образуется некоторое количество бензойной кислоты. Иногда для хлорирования боковой цепи в качестве катализатора применяют пятихлористый фосфор. Следы железа (даже заводская пыль) и сурьмы (из резиновых пробок и трубок) способствуют замещению в ядро, поэтому продажные препараты бензальдегида, полученные путем хлорирования, обычно содержат незначительное количество хлорбензальдегида. Присутствие последнего в бензальдегиде, используемом в парфюмерной промышленности, очень нежелательно, поэтому установлена даже премия за разработку процесса, по которому можно было бы получать бензальдегид, не содержащий примеси хлорпроизводного.

Бензальдегид получают также частичным окислением толуола при 40 °С двуокисью марганца в 65%-ной серной кислоте с последующей перегонкой с водяным паром; в зависимости от условий реакции в качестве основного продукта образуется бензальдегид или бензойная кислота. Другим методом получения бензальдегида является парофазное окисление толуола воздухом над пятиокисью ванадия в качестве катализатора.

2,6-Дихлорбензальдегид выпускается промышленностью для производства трифенилметановых красителей. Представляет интерес способ его получения, исходя из о-нитротолуола (см. схему), так как в этом случае используются три метода хлорирования: каталитическое галоидирование ядра, хлорирование боковой цепи и введение галоида по Зандмейеру. Хлорирование ядра приводит к образованию смеси 6- и

4-хлорпроизводных в соотношении 2 : 1; первый изомер выделяют фракционной перегонкой в вакууме. Заслуживает внимания, что получающийся на последующих стадиях ди-*о*-замещенный дихлорбензальхлорид не гидролизуется водой в присутствии железа (даже под давлением) или под действием едкого кали, но может быть гидролизован с умеренным выходом, если его нагревать в серной кислоте в течение 12 *ч*.



Методы хлорирования и окисления, разработанные для приготовления бензальдегида из толуола, в отдельных случаях применяют в лабораторной практике для получения других альдегидов. Так, *о*-нитро- и *о*-хлортолуол под действием 65%-ной серной кислоты и перекиси марганца превращаются в соответствующие альдегиды, а частичное окисление этим методом *м*-ксилола приводит к *м*-толуиловому альдегиду.

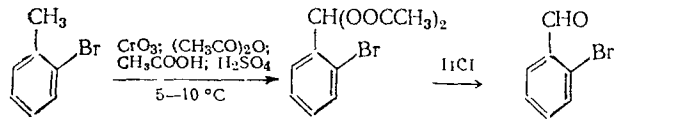
Превращение метильной группы в альдегидную может быть осуществлено также по реакции Этара (1881). Раствор хлористого хромила (CrO_2Cl_2, 2 *экв*) в сероуглероде осторожно добавляют к углеводороду, поддерживая температуру реакционной массы 25—45 °С. Красная окраска окислителя постепенно исчезает, и выпадают шоколадно-коричневые кристаллы молекулярного комплекса, содержащего два эквивалента хлористого хромила:

$$ArCH_3 + 2CrO_2Cl_2 \longrightarrow ArCH_3 \cdot (CrO_2Cl_2)_2 \xrightarrow{H_2O} ArCHO$$

Высушенный твердый осадок разлагают водой, получая при этом альдегид и водный раствор, содержащий хромовую кислоту и хлористый хром. Альдегид необходимо возможно быстрее удалять из реакционной смеси перегонкой или экстракцией растворителем, чтобы предотвратить дальнейшие изменения.

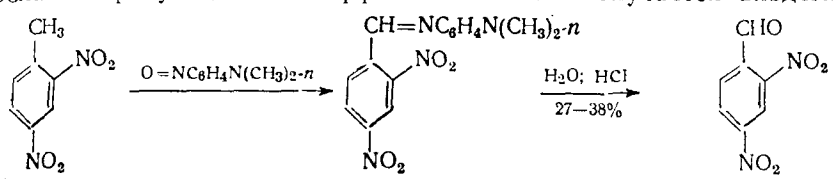
В литературе имеются указания на то, что реакция Этара протекает с высокими выходами, достигающими 70—80%, когда ее проводят в строго определенных условиях (например, получение *м*-толуилового альдегида из *м*-ксилола), но могут получаться и значительно меньшие выходы. Метод находит лишь ограниченное применение.

Другим, по-видимому, более надежным способом, дающим в ряде случаев хорошие результаты, является окисление метилпроизводных раствором хромового ангидрида в уксусном ангидриде; альдегид по мере образования превращается в устойчивый к окислению *гем*-диацетат (т. пл. 72 °С), из которого после очистки и кислотного гидролиза он может быть выделен. *о*-Бромбензальдегид (т. пл. 22 °С; т. кип. 230 °С) был получен этим способом с общим выходом около 45%.

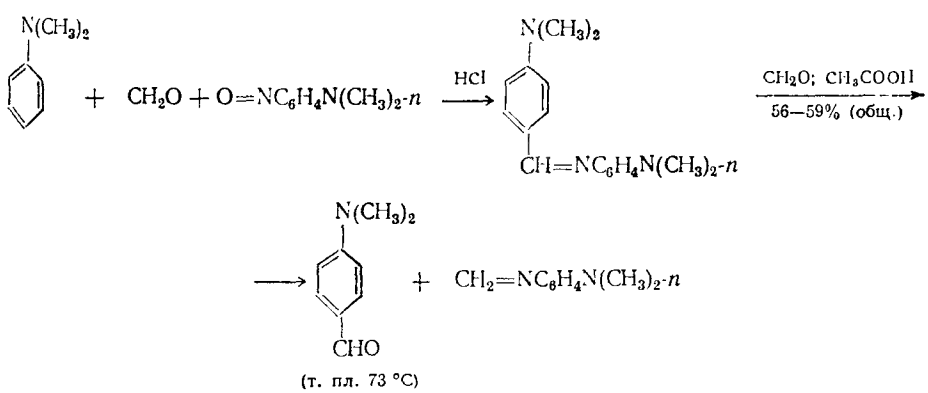


о-бромтолуол — диацетат *о*-бромбензальдегида — *о*-бромбензальдегид

Превращение 2,4-динитротолуола в соответствующий альдегид представляет собой особый случай, так как нитрогруппы настолько сильно активируют метильную группу, что она приобретает способность конденсироваться с *п*-нитрозо-N,N-диметиланилином; при последующем гидролизе образующегося шиффова основания получается альдегид:



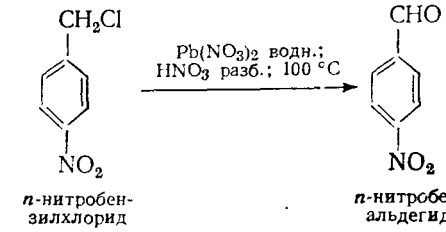
К этой реакции близко примыкает реакция, открытая Ульманом (1904). Углеродный атом, необходимый для образования альдегидной группы, вводят при помощи формальдегида. Шиффово основание, полученное из диметиланилина, формальдегида и *п*-нитрозо-N,N-диметиланилина, расщепляют взаимодействием с дополнительным количеством формальдегида в присутствии уксусной кислоты; выделяется *п*-N,N-диметиламинобензальдегид:



(т. пл. 73 °С)

25.2 Получение альдегидов из арилметилгалогенидов ($ArCH_2Cl \rightarrow ArCHO$). — Раньше в промышленности бензальдегид получали нагреванием хлористого бензила с водным раствором нитрата свинца или нитрата меди; от промежуточно образующегося эфира $ArCH_2ONO_2$ под действием оснований отщепляются элементы азотистой кислоты. Этим методом пользовались иногда для приготовления

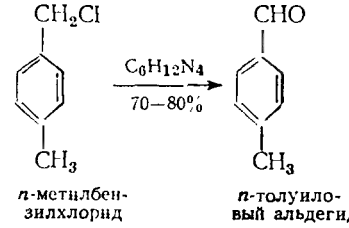
замещенных бензальдегидов, например *п*-нитробензальдегида:



п-нитробензилхлорид — *п*-нитробензальдегид

Исходный *п*-нитробензилхлорид образуется вместе с *о*-нитроизомером при нитровании хлористого бензила, но так как он является твердым веществом (т. пл. 72 °С), то его легко очистить кристаллизацией. Еще одним положительным фактором в данном случае является то, что *п*-нитробензальдегид более устойчив к окислению, чем обычные альдегиды, и не изменяется при длительном нагревании, необходимом для доведения реакции до конца.

Соммле (1913) показал, что бензальдегид может быть получен с хорошим выходом при взаимодействии хлористого бензила с гексаметилентетрамином (гексамином) (см. том I; 12.37) в кипящем растворителе, содержащем воду, обычно в 60%-ном этиловом спирте или в 50%-ной уксусной кислоте:



п-метилбензилхлорид — *п*-толуиловый альдегид

Эта реакция (реакция Соммле) применима к большинству соединений типа галоидного бензила, но неприменима, если хлорметильная группа связана с углеродом, расположенным между двумя *о*-метильными группами. Современная интерпретация реакции Соммле обязана исследованиям, проведенным Эндженэлем (1949). В неводной среде хлористый бензил реагирует с гексамином, образуя четвертичную соль $[C_6H_{12}N_4CH_2C_6H_5]^+Cl^-$, которая после кислотного гидролиза превращается в гидрохлорид бензиламина. Гидролиз лучше всего проводить спиртом и концентрированной соляной кислотой, так как в этом случае формальдегид может быть удален затем в виде летучего диэтилформаля. Процесс образования и гидролиза соли гексамина получил название реакции Делепина (Делепин[1], 1895). Эту реакцию применяют для получения первичных аминов, не содержащих вторичных аминов; иногда эта реакция является более подходящей, чем синтез Габриэля. При проведении реакции Соммле выделение промежуточной соли гексамина не обязательно, но иногда это бывает желательно, например для очистки исходного продукта, полученного хлорметилированием. Гексамин необходим на первой стадии реакции Соммле для образования бензиламина; он участвует также в последней стадии, но иным путем. Бензиламин обратимо конденсируется с находящимся в реакционной смеси формальдегидом, образуя N-метилиденбензиламин. В отсутствие гексамина метилиденбензиламин II диспропорционирует с бензиламином I,

[1] Марсель Делепин; родился в 1871 г. в Сен-Мартен ле Гайяр (Франция); доктор философии Парижского университета (ученик Бертло). Лит.: J. Chem. Ed., 27, 567 (1950).

причем соединение II восстанавливается до N-метилбензиламина IV, а амин I окисляется до имина III, который гидролизуется до бензальдегида, получающегося в итоге с низким выходом.

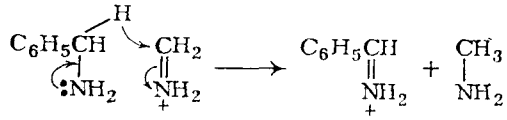
$$C_6H_5CH_2NH_2 + C_6H_5CH_2N{=}CH_2 \rightleftharpoons \underset{\text{III}}{C_6H_5CH{=}NH} + \underset{\text{IV}}{C_6H_5CH_2NHCH_3}$$

$$\text{III} \xrightarrow{H_2O} \underset{\text{V}}{C_6H_5CHO} + NH_3$$

Добавление гексамина к реакционной массе тормозит образование N-метилбензиламина IV, приводя к метиламину и бензальдегиду, получающемуся в этих условиях с хорошим выходом. При pH, необходимом для реакции Соммле (pH=3,0—6,5), гексамин реагирует как метиленовое производное аммиака $CH_2{=}NH$, которое восстанавливается за счет бензиламина с образованием метиламина. Основной процесс протекает по следующей схеме:

$$C_6H_5CH_2NH_2 + CH_2{=}NH + H_2O \longrightarrow C_6H_5CHO + NH_3 + CH_3NH_2$$

Эта окислительно-восстановительная стадия сходна с реакцией Канниццаро (см. том I; 12.36) и, вероятно, также протекает с переносом гидрид-иона, причем акцептором является шиффово основание, выступающее в качестве сопряженной кислоты:



В аналогичной реакции Даффа (Дафф, 1932—1952) фенол обрабатывают гексамином в глицеринборной или уксусной кислоте, в результате чего альдегидная группа вступает в орто-положение по отношению к гидроксильной группе. Процесс, по-видимому, заключается в аминометилировании (с образованием $HOArCH_2NHCH_2ArOH$, вторичного амина) и последующей реакции Соммле. Этот метод был широко и успешно использован Сешадри[1] для синтеза соединений ряда флавонов (1939—1950).

Альдегиды готовят также по реакции Крёнке (Крёнке, 1936—1939): бензилгалогенид превращают в соль пиридиния, которая реагирует с *п*-нитрозодиметиланилином с образованием соответствующей N-окиси. Кислотный гидролиз последней дает альдегид:

$$C_6H_5CH_2Cl \xrightarrow{C_5H_5N} [C_5H_5N^+CH_2C_6H_5]Cl^- \xrightarrow{n\text{-}ONC_6H_4N(CH_3)_2}$$

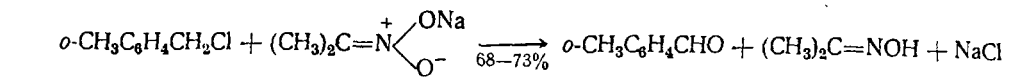
$$\longrightarrow C_6H_5CH{=}N^+(O^-)C_6H_4N(CH_3)_2 \xrightarrow{H_2O\ (H^+)} C_6H_5CHO$$

Реакция Крёнке неприменима для синтеза насыщенных жирных альдегидов, но используется для получения ароматических, непредельных и α-кетоальдегидов, а также диальдегидов и ароматических кетонов. Так как реакция протекает в очень мягких условиях, то этот метод имеет большое значение для получения неустойчивых альдегидов.

Другим методом синтеза альдегидов из бензилгалогенидов является реакция Хасса (Хасс, 1949). По этому способу альдегиды получают

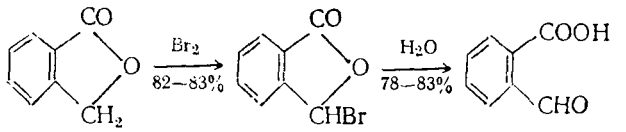
[1] Т. Р. Сешадри; родился в 1900 г. в Кулитталае (штат Мадрас, Индия); доктор философии Манчестерского университета (ученик Робинсона и Барджера).

взаимодействием галоидного бензила с натриевым производным 2-нитропропана:



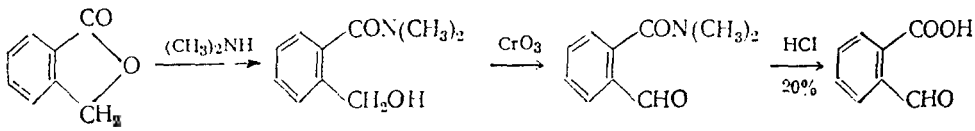
Метод Хасса не пригоден для получения нитробензальдегидов. Отмечено также, что этим путем не могут быть получены и некоторые полизамещенные альдегиды, однако он был успешно применен к хлорзамещенным 1,4-полиметиленбензолам (Бломквист, 1961).

Особая реакция, имеющая некоторое отношение к рассмотренным выше, была открыта Расином (1887), учеником Гребе[1]. Исходным продуктом служит расплавленный фталид, через который пропускают при 140 °С пары брома в токе двуокиси углерода. Гидролиз полученного 2-бромфталида горячей водой приводит к образованию формилбензойной кислоты (т. пл. 96 °С):

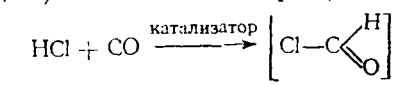


формилбензойная кислота

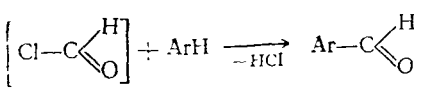
Бромирование фталида можно проводить также и N-бромсукцинимидом в четыреххлористом углероде. Формилбензойная кислота может быть получена и таким путем: фталид превращают в диметиламид, который затем окисляют и гидролизуют (Блэр, 1955):



25.3 Прямое формилирование углеводородов (ArH → ArCHO). — Гаттерман и Кох (1897) нашли способ непосредственного введения в соединение формильной группы (—CHO) при помощи реакции, аналогичной синтезу кетонов по Фриделю—Крафтсу, и заключающейся в применении смеси окиси углерода и хлористого водорода в присутствии галоидного металла (обычно смеси хлористого алюминия с однохлористой медью) как катализатора (синтез Гаттермана—Коха):



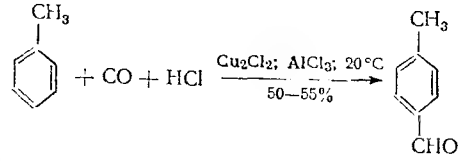
формилхлорид



Возможно, что промежуточным неустойчивым продуктом этой реакции является формилхлорид, однако как таковой он выделен не был. Однохлористая медь служит, по-видимому, катализатором, так как обладает способностью связывать окись углерода в виде нестойкого молекулярного комплекса.

[1] Карл Гребе (1841—1927); родился во Франкфурте (Германия); доктор философии Гейдельбергского университета (ученик Бунзена); работал в Кенигсбергском и в Женевском университетах. Лит.: Ber., **61A**, 9 (1928).

В качестве типичного примера синтеза Гаттермана—Коха можно привести получение *п*-толуилового альдегида:

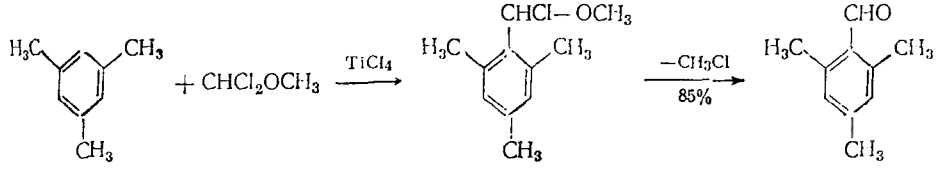


Для проведения реакции суспензию безводной однохлористой меди и порошкообразного хлористого алюминия в сухом толуоле механически перемешивают и через эту смесь пропускают в течение нескольких часов ток сухого хлористого водорода и окиси углерода. Реакционную смесь разлагают льдом и затем перегоняют с водяным паром; полученный *п*-толуиловый альдегид отделяют от непрореагировавшего толуола фракционной перегонкой. Ориентация и границы применения реакции Гаттермана — Коха приблизительно те же, что и при синтезе кетонов по Фриделю—Крафтсу, но выходы ниже. В обычных условиях этого метода (если хлористый алюминий не заменен бромистым алюминием) бензол в реакцию не вступает и даже применяется в качестве растворителя при формилировании других углеводородов.

В более новой, видоизмененной реакции Гаттермана—Коха формилирующим средством служит дихлорметилметиловый эфир, полученный по следующей реакции:

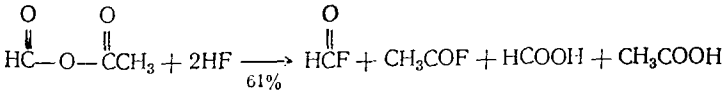
$$HCOOCH_3 + PCl_5 \longrightarrow CHCl_2OCH_3 + POCl_3$$

При формилировании по новому способу реагенты растворяют в хлористом метилене или в сероуглероде и при 0 °С добавляют катализатор Фриделя—Крафтса ($AlCl_3$; $TiCl_4$; $SnCl_4$):



Реакция продолжается около 10 *мин* (Рихе, 1960).

В качестве формилирующего средства предложен также формилфторид (т. кип. —29 °С), который в настоящее время получают взаимодействием безводного фтористого водорода со смешанным ангидридом уксусной и муравьиной кислоты (Ола, 1960):



Если безводный фтористый водород добавлять к ангидриду при 0 °С и формилфторид непрерывно удалять из реакционной смеси, то побочный фторангидрид уксусной кислоты образуется лишь в незначительном количестве. Формилфторид реагирует с ароматическими углеводородами в присутствии BF_3 (или BCl_3), образуя соответствующие альдегиды с выходом 55—80%:

$$ArH + HCOF \xrightarrow{BF_3} ArCHO + HF$$

Под действием оснований формилфторид реагирует также с фенолами и спиртами, давая соответствующие эфиры муравьиной кислоты.

Синтез Гаттермана (1907) представляет собой модификацию реакции Гаттермана—Коха, заключающуюся в применении безводного жидкого цианистого водорода вместо окиси углерода. В этом случае хлористый водород обычно применяют в комбинации с хлористым алюминием или хлористым цинком без добавления однохлористой меди. Прежде предполагали, что реакция протекает через неустойчивый продукт присоединения цианистого водорода к хлористому водороду (формиминохлорид ClCH=NH), но теперь считают, что реакция, вероятно, проходит более сложным путем. В отсутствие углеводорода взаимодействие остальных компонентов реакции приводит к образованию молекулярного комплекса $AlCl_3 \cdot 2HCN \cdot HCl$, возможно, путем присоединения промежуточного формиминохлорида к цианистому водороду:

$$HC{\equiv}N + HCl \longrightarrow [ClCH{=}NH] + HC{\equiv}N \xrightarrow{AlCl_3} ClCH{=}N{-}CH{=}NH \cdot AlCl_3$$

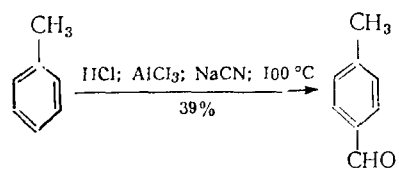
Этот комплекс конденсируется с углеводородом с отщеплением хлористого водорода и образованием арилметилиденформамидинового комплекса:

$$ArH + ClCH{=}N{-}CH{=}NH \cdot AlCl_3 \xrightarrow[-HCl]{} ArCH{=}N{-}CH{=}NH \cdot AlCl_3$$

Из этого комплекса после гидролиза получают соответствующий альдегид:

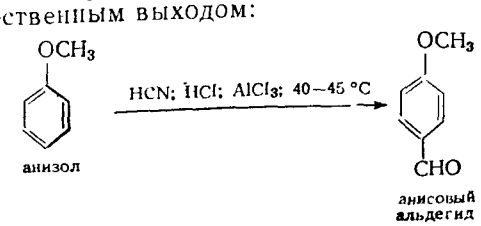
$$ArCH{=}N{-}CH{=}NH \cdot AlCl_3 \xrightarrow{H_2O} ArCHO + 2NH_3 + HCOOH + AlCl_3$$

Синтез Гаттермана был усовершенствован применением специальных растворителей: хлорбензола, *о*-дихлорбензола и тетрахлорэтана, а также путем проведения реакции при 60—100 °С (вместо 40 °С). Кроме того, синтез был значительно упрощен заменой опасного цианистого водорода твердым цианидом натрия. Упрощенным методом альдегиды получают следующим образом. Хлористый водород пропускают через суспензию цианида натрия и хлористого алюминия в избытке углеводородного компонента:



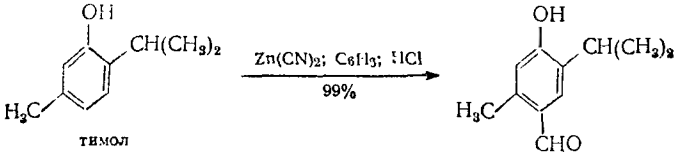
Однако выходы альдегидов, даже в лучших случаях, обычно низки (11—39% бензальдегида; 22—27% *п*-этилбензальдегида; 60% 9-антральдегида; 83% мезитилальдегида).

Конденсация с цианистым водородом или цианидами металлов, в отличие от конденсации с окисью углерода, часто успешно протекает с фенолами и с их эфирами. Так, например, имеются указания, что в условиях синтеза Гаттермана анисовый альдегид получается из анизола почти с количественным выходом:



В случае эфиров фенолов и некоторых фенолов реакцию необходимо вести в присутствии хлористого алюминия как катализатора; для реакции с большинством фенолов применим и менее активный хлористый цинк.

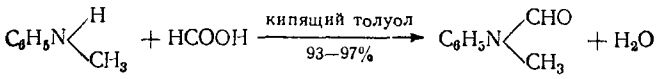
Реакция Гаттермана была усовершенствована Адамсом (1923), который заменил цианистый водород и галогенид металла цианистым цинком. При пропускании хлористого водорода через смесь фенола или его эфира с цианистым цинком в абсолютном эфире или бензоле выделяется цианистый водород, необходимый для конденсации, и образуется хлористый цинк, служащий катализатором. В качестве примера реакции по измененной методике можно привести получение *п*-тимолальдегида (т. пл. 133 °С) из тимола:



тимол

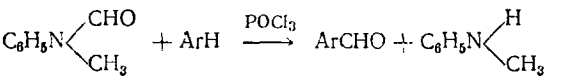
п-тимолальдегид

Существует также метод формилирования при помощи производных амидов. Нагревая N-метиланилин с муравьиной кислотой в толуольном растворе и смещая равновесие путем медленной отгонки воды из реакционной смеси по мере ее образования, амин можно превратить в N-метилформанилид (т. кип. 131 °С, 22 *мм рт. ст.*):

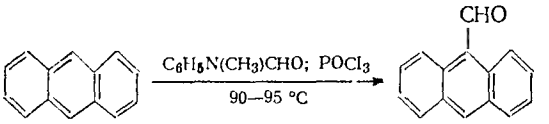


N-метилформанилид

В присутствии хлорокиси фосфора N-метилформанилид является хорошим формилирующим реагентом для ароматических соединений, у которых в ядре имеется определенное активированное положение:



Так, антрацен легко превращается в 9-антральдегид (т. пл. 105 °С), причем лучше всего в растворе *о*-дихлорбензола, являющегося хорошим инертным растворителем:

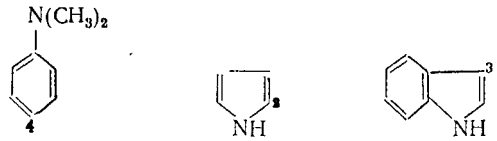


Если углеводород или какой-либо другой компонент при температуре реакции находится в жидком состоянии, то нет необходимости в растворителе.

Хотя антрацен, пирен, аценафтен и несколько других высокоактивных многоядерных углеводородов формилируются N-метилформанилидом, этот метод неприменим к бензолу и нафталину, исключая некоторые их производные. Однако эта реакция обычно протекает довольно успешно с эфирами фенолов и диалкиламинопроизводными, причем формильная группа вступает в активированное положение ядра — в орто- или пара-положение по отношению к направляющей группе. Так,

2-этоксинафталин реагирует с N-метилформанилидом и хлорокисью фосфора без добавления растворителя, образуя 2-этокси-1-нафтальдегид (т. пл. 112 °С), а из N-диметиланилина аналогичным путем получают *п*-диметиламинобензальдегид.

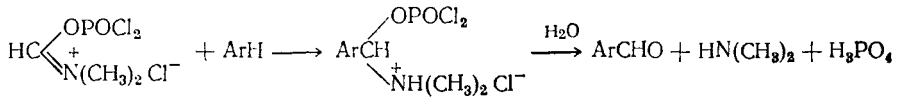
Найдено, что в присутствии хлорокиси фосфора как катализатора диметилформамид $HCON(CH_3)_2$ применим для формилирования реакционноспособных соединений, приведенного ниже типа:



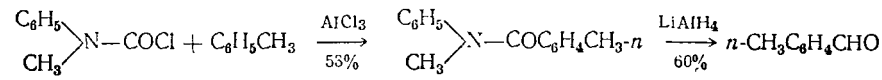
N,N-диметиланилин пиррол индол

которые превращаются при этом соответственно в 4-, 2- и 3-формилпроизводные. Выходы этих формилпроизводных составляют 80—84% для N,N-диметиланилина; 78—79% для пиррола и 97% для индола.

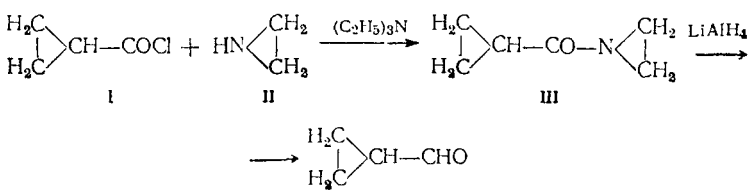
Диметилформамид образует с хлорокисью фосфора реагент (реакция экзотермическая), который присоединяется к ароматическому компоненту. После гидролиза образовавшегося соединения получается соответствующий альдегид:



По другому способу альдегиды получают с применением метилфенилкарбаминоилхлорида, приготовленного из N-метиланилина и фосгена (Вейганд[1], 1955). При взаимодействии метилфенилкарбаминоилхлорида с ароматическими углеводородами в условиях реакции Фриделя—Крафтса образуется N-метиланилид карбоновой кислоты, который алюмогидридом лития восстанавливают до альдегида:



Браун (1961) описал сходный путь синтеза альдегида, иллюстрируемый следующим примером. При взаимодействии хлорангидрида циклопропанкарбоновой кислоты I с этиленимином II и триэтиламином в эфире при 0 °С образуется осадок соли амина и раствор 1-ацилазиридина III. Последний восстанавливают алюмогидридом лития и после гидролиза получают формилциклопропан IV (выход 60%):



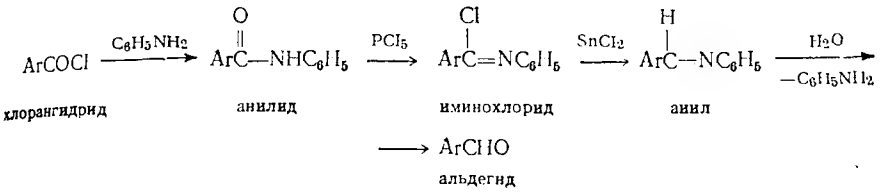
I II III

IV

[1] Фридрих Вейганд; родился в 1911 г. в Эйхельсдорфе (Германия); доктор философии Франкфуртского и Оксфордского университета (ученик Куна и Робинсона)

25.4 Получение альдегидов из хлорангидридов, кислот и нитрилов. — Пути синтеза альдегидов из реактивов Гриньяра и этилового эфира ортомуравьиной кислоты (см. том I; 12.8, синтез 9-фенантральдегида; выход 40—42%), из кислот по реакции Розенмунда (см. там же, 12.11) и по реакции Грундмана (см. 12.12) были уже рассмотрены выше.

Синтез альдегидов, исходя из хлорангидридов, проводят также по реакции Зонна — Мюллера (1919), заключающейся в конденсации хлорангидрида и анилина с образованием анилида, который действием пятихлористого фосфора превращают в иминохлорид, вероятно, путем енолизации и замещения енольного гидроксила хлором. При взаимодействии с безводным хлористым оловом галоидный атом иминохлорида замещается водородом и образуется производное анила, которое расщепляется при гидролизе на альдегид и анилин:



Выделение промежуточных продуктов не обязательно. По этому способу были получены 1-, 2-, 3- и 9-альдегиды фенантрена со средним выходом около 62% (выход по реакции Розенмунда обычно ~ 90%).

В 1936 г. Мак-Фадиен и Стивенс предложили новый метод получения альдегидов из кислот. По этому способу сложный эфир превращают сначала в гидразид, а затем в бензолсульфонильное производное, которое разлагают, действуя на него щелочью:

$$ArCOOC_2H_5 \xrightarrow{NH_2—NH_2} ArCO—NHNH_2 \xrightarrow{C_6H_5SO_2Cl} ArCO—NHNH—SO_2C_6H_5 \xrightarrow{KOH}$$

$$\longrightarrow ArCHO + N_2 + C_6H_5SO_2OK$$

Этот путь приводит к образованию ароматических и гетероциклических альдегидов, выходы которых колеблются в пределах 40—85%.

Альдегиды жирного ряда, содержащие четвертичный α-углерод, были получены с выходом 30—60% (Шпрехер, 1961).

Альдегиды получают из кислот также и по реакции Стефена (1925), которая заключается в пропускании хлористого водорода через смесь ароматического нитрила и безводного хлористого олова в абсолютном эфире. В результате присоединения хлористого водорода к нитрилу получается неустойчивый иминохлорид, являющийся, вероятно, активным промежуточным соединением, из которого затем образуется альдиминовый комплекс, превращающийся после гидролиза в альдегид:

$$ArC{\equiv}N \xrightarrow{HCl} ArC(Cl)=NH \xrightarrow{SnCl_2;\ HCl} [ArCH=NH_2]_2SnCl_6 \xrightarrow{H_2O} ArCHO$$

Выходы сильно колеблются. Так, бензальдегид и β-нафтальдегид получаются с хорошим выходом, α-нафтальдегид совсем не получается, а другие альдегиды образуются в очень незначительных количествах (о-толуиловый альдегид).

По методу, предложенному Филдом (1955), альдегиды готовят путем восстановления алюмогидридом лития хлорангидридов или метиловых эфиров карбоновых кислот до бензилового спирта. Последний окисляют двуокисью азота N_2O_4 в хлороформе при 0 °С. Зеленая окраска, характерная для азотистого ангидрида, постепенно углубляется. Из этого следует, что окисление является, по-видимому, результатом гомолитической атаки радикалом $\cdot NO_2$ α-углеродного атома с образованием соответствующего нитроспирта, который, разлагаясь, превращается в бензальдегид:

$$C_6H_5CH_2OH + \dot{N}O_2 \longrightarrow C_6H_5CH(OH)NO_2 \longrightarrow C_6H_5CHO$$

бензиловый спирт — бензальдегид

Выходы альдегидов высокие (выше 90%), независимо от природы замещающих групп и пространственных затруднений.

Недавно (Систи, 1962) был предложен новый способ получения жирных и ароматических альдегидов, заключающийся в конденсации реактива Гриньяра с *п*-диметиламинобензальдегидом и взаимодействии получающегося карбинола с диазотированной сульфаниловой кислотой

$$n\text{-}CH_3C_6H_4MgBr + n\text{-}(CH_3)_2NC_6H_4CHO \longrightarrow n\text{-}CH_3C_6H_4\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HC_6H_4N(CH_3)_2\text{-}n \xrightarrow[76\%]{^-O_3SC_6H_4N_2^+}$$

$$\longrightarrow n\text{-}CH_3C_6H_4CHO + n\text{-}HO_3SC_6H_4N{=}NC_6H_4N(CH_3)_2\text{-}n$$

Реакция протекает в мягких условиях (pH = 6,5; 0 °С) и применима для синтеза ненасыщенных альдегидов.

25.5 Другие пути получения замещенных бензальдегидов. — Синтетические методы, рассмотренные в предыдущих разделах, а также и многие другие известные методы не исчерпывают всех возможностей получения замещенных альдегидов. Альдегидная группа, хотя и обладает большой реакционной способностью, достаточно устойчива и не изменяется при разных превращениях в других положениях ядра. Так, нитрованием бензальдегида успешно получают *м*-нитробензальдегид, который восстановлением хлористым оловом и соляной кислотой, диазотированием без выделения амина или его гидрохлорида и последующим гидролизом может быть превращен в *м*-оксибензальдегид.

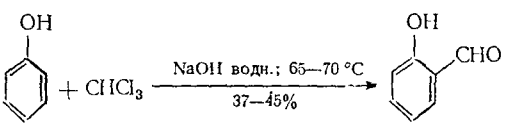
о-Нитробензальдегид, широко применяемый в синтезе, трудно приготовить некоторыми обычными методами. Это соединение можно получать не только из *о*-нитротолуола (см. 25.1), но и очень интересным способом, исходя из коричной кислоты $C_6H_5CH{=}CHCOOH$. При нитровании этой кислоты образуются о- и *п*-нитропроизводные, которые разделяют дробной кристаллизацией. Затем натриевую соль очищенной *о*-нитрокоричной кислоты растворяют в воде и разбавленный раствор, покрытый слоем бензола, окисляют перманганатом калия при энергичном перемешивании реакционной смеси при 0 °С. Получающийся *о*-нитробензальдегид переходит в бензольный слой и таким образом не подвергается дальнейшему окислению. Выход 50—53%.

Аминобензальдегиды (*о*- и *п*-) могут быть выделены в кристаллическом виде при восстановлении соответствующих нитросоединений, но

их нейтральные растворы быстро темнеют в результате конденсации с участием обеих функциональных групп. *м*-Изомер не выделен, существует только водный раствор его гидрохлорида.

АЛЬДЕГИДОФЕНОЛЫ

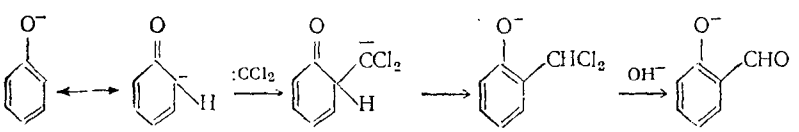
25.6 Реакция Реймера[1] — Тимана[2]. Эта реакция была открыта Реймером (1876) в лаборатории Гофмана в результате эксперимента, проводившегося с целью выяснения, как будет реагировать с хлороформом и щелочью в условиях изонитрильной реакции Гофмана фенол, введенный вместо анилина. Поскольку кислородный атом фенола связан с одним, а не с двумя атомами водорода, эта мысль в то время казалась очень странной. Тем не менее реакция прошла, а последующее ее изучение с участием Тимана показало, что она носит общий характер и приводит к образованию альдегидов. Условия современного лабораторного способа получения ароматических оксиальдегидов по реакции Реймера—Тимана указаны на схеме:



салициловый альдегид

В конце реакции смесь подкисляют и перегоняют с водяным паром; салициловый альдегид (в виде хелата) отгоняется вместе со значительным количеством фенола, от которого он может быть отделен в виде бисульфитного соединения. Из остатка, не отгоняющегося с водяным паром и содержащего 8—11% *п*-изомера, выделяют кристаллизацией твердый *п*-оксибензальдегид в количестве, достигающем около 1/5 массы салицилового альдегида. Этим методом альдегиды получаются с низким выходом, но продукты хорошо разделяются, а непрореагировавший фенол может быть использован вновь.

С современных позиций при взаимодействии анилина или фенола с хлороформом и щелочью одинаково возможно образование дихлоркарбена (Хайн, 1950). Основной стадией процесса является нуклеофильная атака феноксид-анионом дихлоркарбена:



Реакция протекает только при щелочности, достаточной для образования этого аниона. Она не идет с эфирами фенолов и третичными аминами, откуда следует, что феноксид-анион является необходимым промежуточным соединением.

Для объяснения постоянного присутствия значительного количества непрореагировавшего фенола, даже при большом избытке хлороформа, не было выдвинуто удовлетворительных аргументов. Первоначальное предположение, что фенол связывается в дифенилацеталь

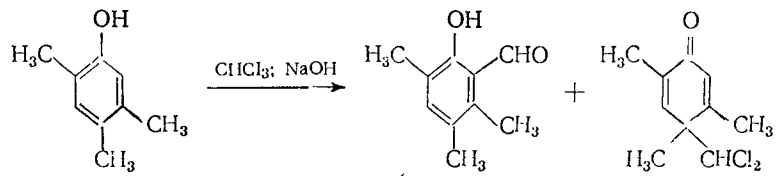
[1] Карл Реймер (1856—1921); родился в Лейпциге (Германия); доктор философии Берлинского университета.

[2] Фердинанд Тиман (1848—1899); родился в Рюбеланде (Германия); доктор философии Берлинского университета (ученик А. Гофмана); работал в Берлинском университете. Лит.: Ber., 32, 3239 (1899); 34, 4403 (1901).

$ArCH(OC_6H_5)_2$, было в дальнейшем опровергнуто (Уинберг, 1954). Побочными продуктами этой реакции являются окись углерода и соль муравьиной кислоты, получающиеся при гидролизе хлороформа в щелочной среде. При гидролизе образование дихлоркарбена является стадией, определяющей скорость реакции. Изучение кинетики процесса гидролиза показало, что окись углерода образуется в качестве первичного продукта, который затем медленно реагирует с ионами гидроксила, превращаясь в соль муравьиной кислоты (Робинсон, 1961). Дихлоркарбен реагирует с водой, но не с ионами гидроксила; для этой реакции предложен следующий механизм:

$$:CCl_2 \xrightarrow{H_2O} H_2\overset{+}{O}-\overset{-}{C}Cl_2 \xrightarrow[-H^+]{} HO-\overset{-}{C}Cl_2 \xrightarrow[-Cl^-]{} HO-CCl \xrightarrow[-H^+;\ -Cl^-]{} CO$$

При исследовании «твердого псевдокумидина», предпринятом в 1884 г. в Берлинской лаборатории по предложению Гофмана, Ауверс применил к псевдокумолу (т. пл. 73 °С; т. кип. 232 °С) реакцию Реймера—Тимана и обнаружил, что она протекает плохо и максимальный выход альдегида (т. пл. 106 °С) составляет 5% от теоретического, причем только незначительное количество исходного продукта остается неизменным после реакции. Ауверс отметил также, что получается большое количество (42%) нерастворимого в щелочи вещества, из которого он выделил побочный хлорсодержащий продукт, очень легко кристаллизующийся в виде больших характерных кристаллов. Строение этого соединения было установлено только несколько лет спустя (1902) и оказалось, что оно является циклическим кетоном (бесцветные кристаллы, т. пл. 96,5 °С), у которого при *п*-углеродном атоме имеется наряду с исходной метильной группой еще и дихлорметильная группа, как показано на схеме:



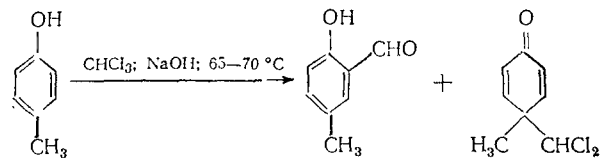
псевдокумол — 2-окси-3, 5, 6-триметилбензальдегид — 2, 4, 5-триметил-4-дихлорметилциклогексадиен-2,5-он-1

Атомы хлора в побочно образующемся кетоне не находятся под непосредственным активирующим влиянием ненасыщенной системы, как у соединений типа бензальхлорида, чем и объясняется устойчивость этого кетона в щелочной среде.

Ауверс нашел, что подобные побочные кетоны почти всегда образуются из фенолов, содержащих алкильные группы в орто- или в параположениях, и не получаются из *м*-крезола, пикриновой кислоты или 2,4,6-трибромфенола.

Для выделения продуктов, образующихся при реакции Реймера—Тимана, реакционную смесь подкисляют и перегоняют с водяным паром, чтобы отделить мономолекулярные соединения от примеси смолистых веществ. Затем альдегидофенол и непрореагировавший исходный продукт экстрагируют щелочью, а дихлорметилкетон выделяют из нейтральной части путем кристаллизации. В случае *о*- и *п*-крезолов побочные нерастворимые в щелочи продукты образуются даже и тогда,

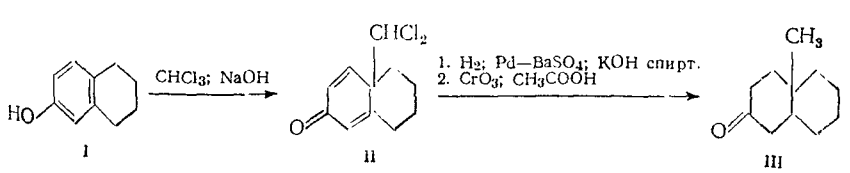
когда орто- и пара-положения по отношению к гидроксилу свободны и доступны для нормального замещения. Так, из *п*-крезола получается гомосалициловый альдегид (т. пл. 56 °С; выход 35%) и 4-метил-4-дихлорметилциклогексадиен-2,5-он-1 (т. пл. 55 °С; выход 12%):



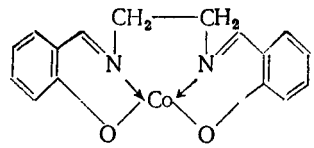
Из *о*-крезола при самых благоприятных условиях получается только около половины указанного количества побочного кетона. Выход кетона в известной мере случаен и не дает точного представления о соотношении начальных продуктов нормального и аномального замещения, так как дихлорметильные производные сильно различаются по своей устойчивости к гидролизу в щелочной среде. Так, например, было показано, что дихлоркетон, образующийся из *о*-крезола, быстрее гидролизуется щелочью, чем соответствующий кетон из *п*-крезола. Кетон, получающийся из псевдокумола, особенно устойчив к гидролизу в щелочной среде, вероятно, благодаря блокирующему влиянию метильной группы, находящейся в орто-положении по отношению к дихлорметильной группе.

Приведенные факты аномального течения реакции Реймера—Тимана служат подтверждением механизма, приписываемого нормальному направлению этой реакции. Выделение дихлорметильных производных в одном каком-нибудь случае делает обоснованным предположение об образовании аналогичных промежуточных соединений и при других реакциях этого типа. Электронодонорная метильная группа, находящаяся в орто- или в пара-положении, повышает нуклеофильность этих положений и, таким образом, способствует взаимодействию с дихлоркарбеном. Электроноакцепторные заместители — галоиды и нитрогруппы — оказывают противоположное действие.

Чувствительность алкилированных фенолов к аномальной атаке была использована для синтеза соединений, трудно получаемых другими способами. Так, Вудворд (1940) применил аномальную реакцию Реймера—Тимана для синтеза модельного соединения, содержащего ангулярную метильную группу. Исходный фенол, *ar*-2-тетралол I (т. пл. 60%), в котором частица *ar* указывает, что заместитель находится в ароматическом, а не в алициклическом (*ac*) кольце, реагирует с хлороформом, образуя альдегид (на схеме не приведен) и частично дихлоркетон — 10-дихлорметил-2-кетогексагидронафталин II (т. пл. 168 °С). При гидрогенизации последнего в жестких условиях восстанавливаются двойные связи в кольце и карбонильная группа с одновременным замещением атомов галоида водородом. Полученное оксисоединение окисляют до жидкого кетона — 10-метилдекалона-2 (III), который выделяют в виде кристаллического 2,4-динитрофенилгидразона (т. пл. 152 °С):



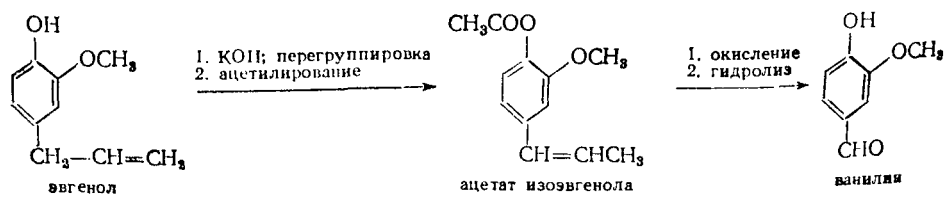
Салициловый альдегид образует окрашенные хелатные циклические комплексы с ионами металлов; натриевая соль окрашена в темно-желтый цвет. Комплекс кобальт-бис-салицилальдегидэтилендиимин (салькомин)



синтезированный Пфейффером в 1933 г., Кальвин (1946) использовал для получения чистого кислорода из воздуха. Он установил, что салькомин обладает способностью избирательно абсорбировать из воздуха кислород в количестве, составляющем 4,9% от своего веса, и выделять затем чистый газ при нагревании до 50—60 °С. Применение производных салицилового альдегида в качестве добавок к бензину с целью дезактивации металлов уже было рассмотрено раньше (см. том I; 7.15).

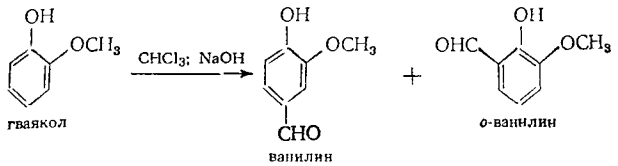
Метиловый эфир салицилового альдегида получают алкилированием альдегида диметилсульфатом, а метиловый эфир *п*-оксибензальдегида — анисовый альдегид готовят окислением анисового масла, содержащего большое количество анетола $n\text{-}CH_3OC_6H_4CH{=}CHCH_3$. Окисление проводят в мягких условиях бихроматом калия и 50%-ной серной кислотой.

25.7 Альдегиды, производные многоатомных фенолов. Ванилин (т. пл. 81 °С; т. кип. 285 °С; $pK_к = 5{,}32$) — монометильное производное пирокатехина является душистым веществом, которое содержится в бобах ванили, а также встречается в сахарной свекле, бальзамах и смолах. Он получается в качестве побочного продукта в производстве целлюлозной массы при действии щелочи на основную кальциевую соль лигнинсульфоната. Ванилин является важной составной частью искусственных пряностей. По одному из синтетических способов ванилин получают из эвгенола, добываемого из эфирных масел. Под действием спиртовой щелочи при 140 °С или водного раствора едкого кали при 220 °С двойная связь аллильной группы эвгенола мигрирует в сопряженное с кольцом положение, и в результате перегруппировки получается изоэвгенол. Последний ацетилируют для защиты фенольного гидроксила, а затем окисляют в мягких условиях (бихромат, электрохимическое окисление, озон), причем двойная связь α-пропенильной группы разрывается и образуется альдегидная группа:



Второй способ получения ванилина заключается в применении реакции Реймера—Тимана к гваяколу. Ванилин является главным продуктом реакции, но наряду с ним получается некоторое количество

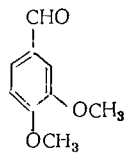
о-ванилина (2-окси-3-метоксибензальдегида; т. пл. 45 °С, т. кип. 266 °С):



гваякол ванилин *о*-ванилин

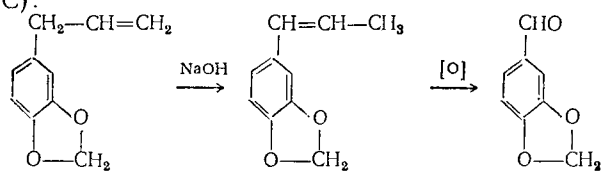
Вследствие большей летучести *о*-ванилин можно отделить перегонкой с водяным паром (образование хелата). *о*-Ванилин и его эфир (2,3-диметоксибензальдегид; т. пл. 54 °С) служат дешевыми исходными веществами для синтеза различных соединений.

Еще большее применение для синтетических целей находит вератровый альдегид (3,4-диметоксибензальдегид, т. пл. 44 °С; т. кип. 285 °С)



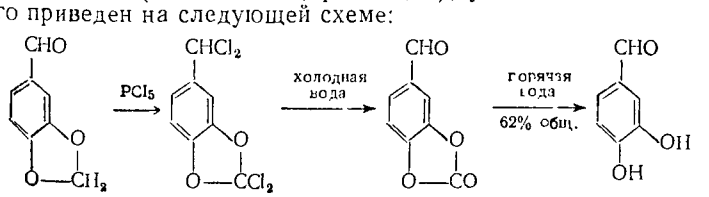
получающийся с выходом 92—95% при метилировании ванилина диметилсульфатом; его готовят также по реакции Гаттермана из вератрола, цианистого водорода и хлористого алюминия.

Родоначальное диоксисоединение, монометильным производным которого является ванилин, носит название протокатехового альдегида. Метиленовое производное последнего, пиперональ, легко получается из сафрола — метиленового эфира 3,4-диоксиаллилбензола (т. пл. 11 °С; т. кип. 233 °С). Сафрол является главным компонентом сассафрасового масла; в промышленности его выделяют из камфарного масла. При нагревании сафрола со щелочью двойная связь мигрирует, и он превращается в изосафрол (*цис*-изомер — т. кип. 243 °С; *транс*-изомер — т. кип. 248 °С). Последний окисляется, образуя пиперональ — соединение, обладающее приятным запахом гелиотропа (т. пл. 37 °С; т. кип. 263 °С):



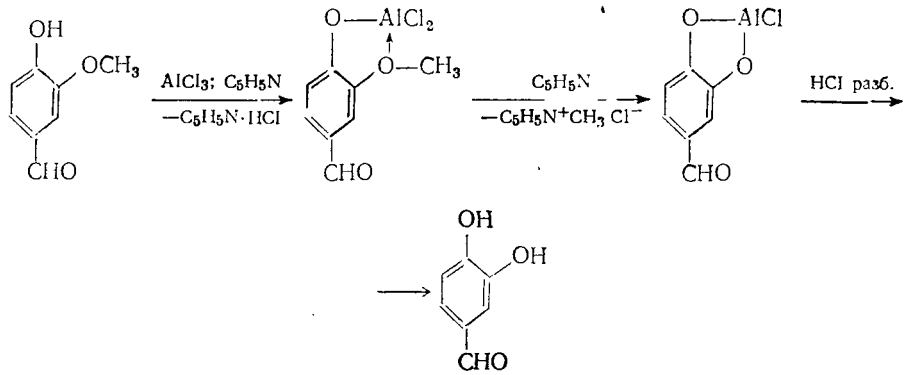
сафрол изосафрол пиперональ

Пиперональ производят для парфюмерной промышленности и выпускают под названием гелиотропина. Этот недорогостоящий альдегид применяется в качестве исходного продукта для получения протокатехового альдегида (т. пл. 154 °С; $pK_к$=7,55), удобный способ получения которого приведен на следующей схеме:



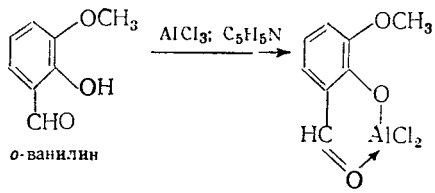
пиперональ протокатеховый альдегид

Недавно (Ланге, 1962) предложен новый хороший метод получения протокатехового альдегида, заключающийся в деметилировании ванилина действием хлористого алюминия и пиридина. Суспензию хлористого алюминия (1,1 *экв*) в растворе ванилина (1 *экв*) в дихлорметане перемешивают при 30—35 °С и медленно добавляют пиридин (4,4 *экв*), после чего реакционную смесь нагревают в колбе с обратным холодильником при 45 °С в течение 24 *ч*. Выход кристаллического протокатехового альдегида составляет 87%.



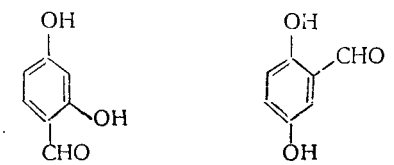
Так как деметилирование ванилина обычными способами не дает хороших результатов (выходы 27—67%) и поскольку новый метод применим только к соединениям, содержащим свободный гидроксил в орто-положении по отношению к эфирной группе, то считают, что реакция протекает с промежуточным образованием сольватированного пятичленного гетероцикла.

о-Ванилин в этих условиях не расщепляется, так как в этом случае алюминий образует комплекс с кислородом соседней карбонильной группы, а не с менее основной метоксильной группой:



о-ванилин

β-Резорциловый альдегид (т. пл. 136 °С) и гентизиновый альдегид (т. пл. 99 °С) являются довольно легкодоступными формильными производными резорцина и гидрохинона:



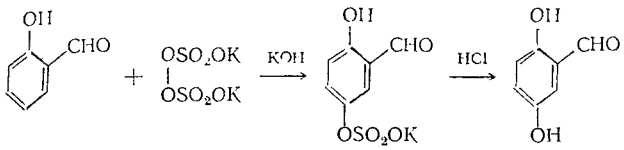
β-резорциловый альдегид

гентизиновый альдегид

Их можно синтезировать по реакции Гаттермана и Реймера — Тимана*.

* β-Резорциловый альдегид легко получается формилированием резорцина диметилформамидом в присутствии хлорокиси фосфора по методу Вильсмейера — *Прим. ред.*

Гентизиновый альдегид несколько лучше получать окислением салицилового альдегида персульфатом калия в щелочном растворе:



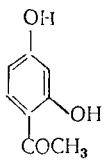
25.8 **Получение кетонов.** — Выше уже были описаны обычные пути синтеза кетонов нескольких типов, представителями которых являются:

ацетофенон $C_6H_5COCH_3$ (т. пл. 20 °С; т. кип. 202 °С, 749 *мм рт. ст.*);

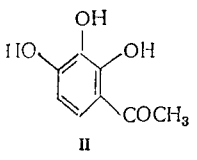
пропиофенон $C_6H_5COCH_2CH_3$ (т. пл. 21 °С; т. кип. 218 °С);

бензофенон $C_6H_5COC_6H_5$ (устойчивая форма — т. пл. 48 °С; неустойчивая форма — т. пл. 26 °С, т. кип. 306 °С).

α,β-Ненасыщенные кетоны легко получаются из соответствующих альдегидов при помощи конденсации Клайзена—Шмидта, а получение циклических кетонов путем внутримолекулярного ацилирования иллюстрировано синтезами α-тетралона и α-гидриндона (см. 18.9). Ацетильные производные резорцина и пирогаллола — резацетофенон I (т. пл. 147 °С) и галлацетофенон II (т. пл. 173 °С)



I



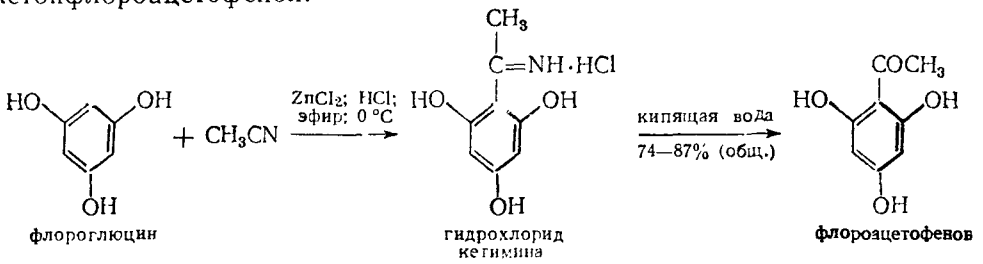
II

образуются приблизительно с выходом 60% при нагревании до 140—160 °С соответствующих фенолов с уксусной кислотой или уксусным ангидридом и плавленым хлористым цинком. *н*-Гексилрезорцин получают из кетона, синтезированного таким способом. Другим возможным путем получения фенолокетонов является применение реакции Фриса (см. 22.20). Для этой же цели может быть использован также синтез Гёша[1] (1915). Этот синтез по существу представляет собой видоизменение синтеза альдегидов по Гаттерману и заключается в конденсации фенола с ацетонитрилом и хлористым водородом в растворе эфира или хлорбензола. Процесс ведут в присутствии катализатора, обычно хлористого цинка или хлористого алюминия.

В качестве примера этой реакции можно привести получение флороацетофенона (т. пл. 219 °С) — важного промежуточного соединения в синтезе природных пигментов — флавонов и флавонолов. При насыщении хлористым водородом эфирного раствора смеси фенола (флороглюцина) с ацетонитрилом и хлористым цинком выпадает желтый кристаллический осадок гидрохлорида кетимина, который отделяют, а затем гидролизуют кипящей водой, причем образуется соответствующий

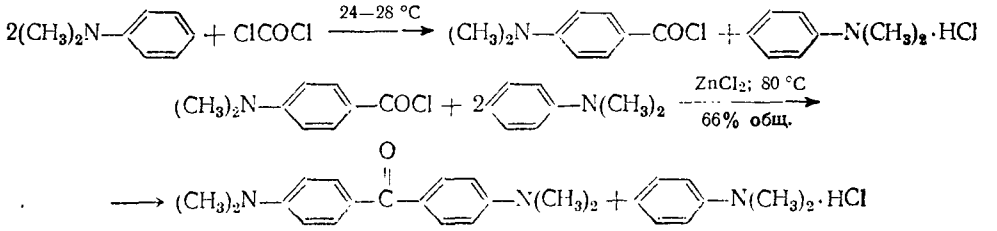
[1] Курт Гёш (1882—1932); родился в Дюрене (Германия); доктор философии Берлинского университета (ученик Э. Фишера); Лит.: Ber., **66A**, 16 (1933).

кетонфлороацетофенон:



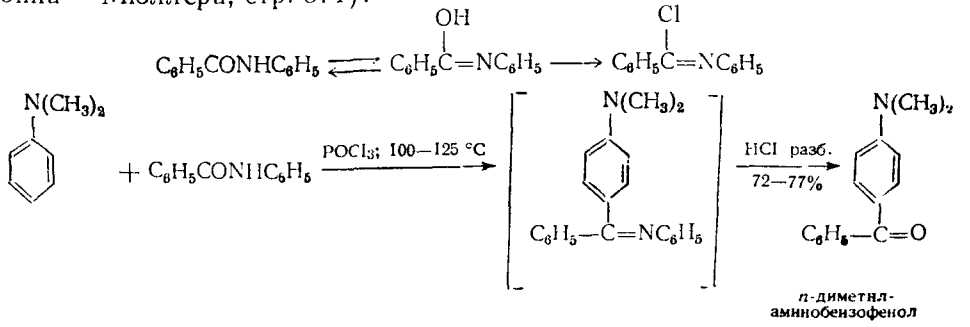
Реакция протекает хорошо с рядом многоатомных фенолов и может быть видоизменена применением трихлорацетонитрила CCl_3CN, но сам фенол не вступает в эту реакцию, так как он превращается в этих условиях только в иминоэфир $C_6H_5OC(CH_3)=NH\cdot HCl$.

Диарилкетоны, содержащие диалкиламиногруппы, являются важными промежуточными соединениями в синтезе трифенилметановых красителей. Эти кетоны получают путем конденсаций, протекающих с атакой активированных положений кольца диметил- и диэтиланилина. Имеющий большое значение ди-*п*-диметиламинобензофенон, или кетон Михлера (т. пл. 172 °С), получают взаимодействием диметиланилина (4 *моль*) с фосгеном (1 *моль*):



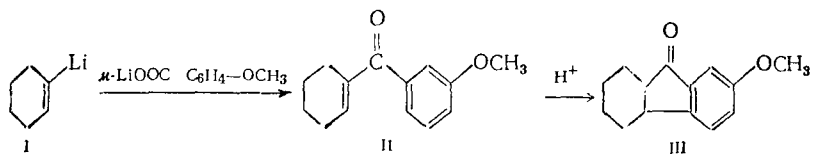
Избыток амина берется для связывания выделяющегося хлористого водорода. Реакцию ведут при определенной температуре до полного поглощения фосгена и присоединения радикала COCl к одному эквиваленту амина, после чего добавляют плавленый хлористый цинк и повышают температуру для проведения дальнейшей конденсации. Реакционную смесь выливают в воду и добавляют достаточное количество соляной кислоты, чтобы избыточный диметиланилин остался в растворе. Кетон Михлера, обладающий менее основными свойствами, при этом не растворяется и его отделяют фильтрованием.

п-Диметиламинобензофенон (т. пл. 90 °С) может быть синтезирован с помощью конденсации диметиланилина с бензанилидом и хлорокисью фосфора. Действующим агентом, вероятно, является иминохлорид, образующийся из енольной формы бензанилида (ср. с реакцией Зонна — Мюллера, стр. 371):



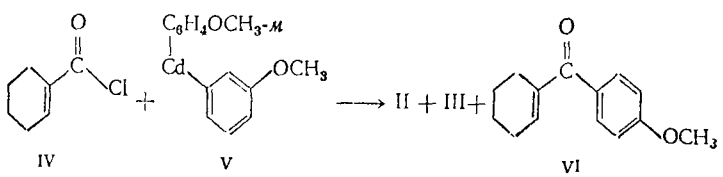
Заслуживают внимания существующие методы получения α,β-ненасыщенных кетонов. Одним из них является реакция Дарзана (1910). Так, например, взаимодействием при низкой температуре хлористого ацетила с циклогексеном в присутствии хлористого алюминия получают 1-ацетил-2-хлорциклогексан, который после отщепления галоидоводорода при помощи диметиланилина превращается в метилциклогексенилкетон. Виланд (1922) осуществил в этих условиях конденсацию циклогексена с хлористым бензоилом и показал, что продукт присоединения способен, хотя и с низким выходом, превращаться под действием хлористого алюминия в тетрагидробензофенон. Этот эксперимент был проведен для доказательства распространенного в то время мнения, что ацилирование по Фриделю — Крафтсу протекает по механизму присоединения — отщепления.

Брауде (1950) разработал новый способ получения тетрагидробензофенона, заключающийся в применении циклогексениллития I (легко образующегося при взаимодействии лития в эфире с очищенным циклогексенилхлоридом). Циклогексениллитий легко конденсируется с альдегидами, кетонами и с литиевыми солями карбоновых кислот. Так, конденсация соединения I с *м*-метоксибензоатом лития приводит к образованию 3-метокситетрагидробензофенона II, который под действием смеси муравьиной и фосфорной кислот циклизуется в гексагидрофлуоренон III:



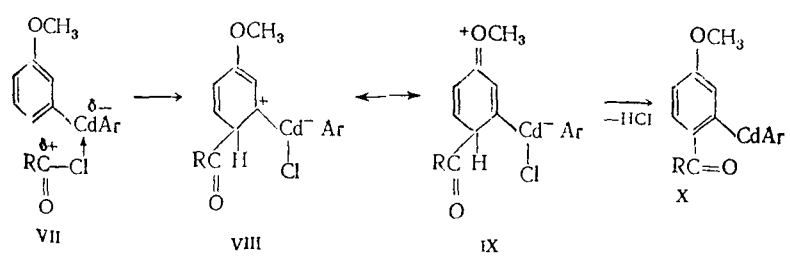
I II III

Даубен (1959) исследовал возможность синтеза кетона II, исходя из хлорангидрида циклогексенилкарбоновой кислоты IV и ди-(*м*-метоксифенил)-кадмия V. Он получил смесь, состоявшую из нормального продукта реакции II, гексагидрофлуоренона III и 4-метокситетрагидробензофенона VI:



IV V VI

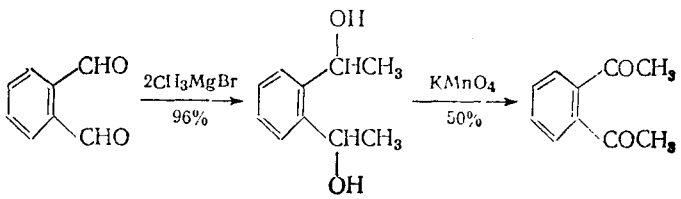
Кадмийорганическое соединение V реагирует с диацетилом нормально, и, следовательно, перегруппировки не происходит. Ацилирование углеродного атома, соседнего с углеродом, связанным с металлом, может быть объяснено следующим механизмом:



VII VIII IX X

Координационное взаимодействие кадмия с атомом хлора молекулы хлорангидрида с частичной поляризацией связи C—Cl (VII) сопровождается электрофильной атакой кольца и приводит к образованию биполярного иона VIII, стабилизованного в основном за счет резонанса с участием метоксильной группы. Биполярный ион отщепляет молекулу хлористого водорода, и образуется соединение X, которое при гидролизе превращается в кетон VI.

о-Диацетилбензол (т. пл. 40 °С) не был известен до 1948 г., так как все испытанные классические препаративные способы его получения оказывались безуспешными. В настоящее время лучшим методом его получения является метод Гольдшмидта (1961). При взаимодействии *о*-фталевого альдегида с магнийбромметилом в эфире кетон получается только с выходом 39% из-за того, что продукт присоединения выпадает в осадок, но в горячем тетрагидрофуране, взятом в качестве растворителя, аддукт остается в растворе и реакция проходит с хорошим выходом. Окисление продукта реакции перманганатом калия в растворе, содержащем в качестве буфера нитрат магния, приводит к образованию *о*-диацетилбензола:

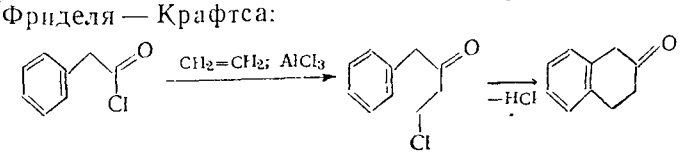


о-Диацетилбензол окрашивает кожу в темно-синий цвет и конденсируется с аминами и аминокислотами, образуя темно-окрашенные соединения. Однако для проявления аминокислот при бумажной хроматографии *о*-диацетилбензол менее пригоден, чем нингидрин.

п-Диацетилбензол (т. пл. 113 °С) может быть получен с выходом 82% путем приливания по каплям *п*-этилацетофенона (0,4 *моль*) к перемешиваемой смеси (60 °С) перманганата калия (1 *моль*), окиси магния (1 *моль*), концентрированной азотной кислоты (2,1 *моль*) и 1034 *мл* воды (Холштейн, 1961).

о-Дибензоилбензол (т. пл. 146 °С) получают взаимодействием фениллития с антрахиноном и окислением полученного 9,10-диокси-9,10-дифенил-9,10-дигидроантрацена хромовой кислотой (Бэкер, 1961).

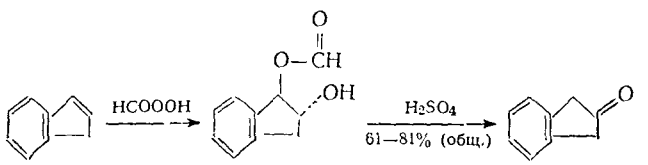
α-Тетралон легко получается из тетралина через гидроперекись (см. том I, стр. 148). Этот кетон и ряд его замещенных могут быть получены сукцинилированием соответствующих ароматических соединений с последующим восстановлением и циклизацией (см. стр. 133). β-Тетралон был синтезирован с 80%-ным выходом путем восстановления β-нафтола металлическим натрием и этанолом в жидком аммиаке (Барлтроп, 1952). Для получения β-тетралона предложен также новый метод (Буркхалтер, 1961), заключающийся во взаимодействии фенацетилхлорида с этиленом по Дарзану (см. стр. 381) в условиях конденсации Фриделя — Крафтса:



Вначале образуется хлоркетон, который в этих условиях циклизуется, превращаясь в β-тетралон; выход 75%.

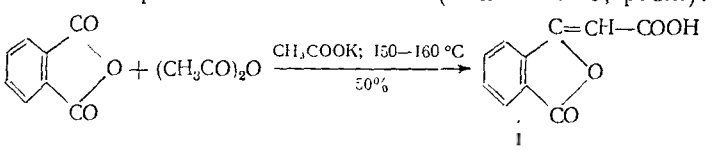
*[β-Тетралон был получен (выход 54,5%) циклизацией по Дикману диэтилового эфира *о*-карбоксиметилфенил-β-пропионовой кислоты с последующим кетонным расщеплением образующегося 1-карбэтокси-β-тетралона (Ф. Н. Степанов, М. О. Иодко, Н. С. Вульфсон; 1957), а также перегонкой в вакууме (выход 46%) ангидрида *о*-карбоксиметилфенил-β-пропионовой кислоты (Н. С. Вульфсон, М. О. Иодко, 1961).— *Прим. ред.*]*

Инданон-2 (т. пл. 58 °С) хорошо получать, добавляя надмуравьиную кислоту к индену с последующей дегидратацией в присутствии кислотного катализатора первоначально образующегося гликольформиата:



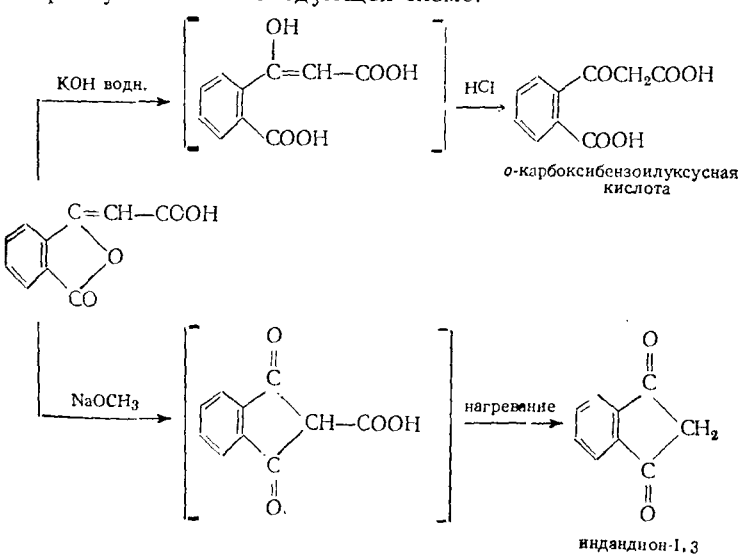
инден гликольформиат инданон-2

25.9 Дополнение к ранее описанным реакциям. — Многие реакции карбонилсодержащих соединений, используемые как в алифатическом, так и в ароматическом ряду, были уже рассмотрены выше. Однако следует также остановиться на нескольких реакциях, специфичных для соединений ароматического ряда. Так, Михаэль и Габриэль (1877) обнаружили, что фталевый ангидрид может участвовать в реакции Перкина в качестве карбонильного компонента: фталевый ангидрид конденсируется с уксусным ангидридом в присутствии ацетата калия с образованием кислоты I (т. пл. 246 °С, разл.):



I

Эта кислота способна претерпевать ряд интересных превращений, два из которых указаны на следующей схеме:



Под действием холодного водного раствора щелочи лактонное кольцо расщепляется и при осторожном подкислении выпадает двухосновная β-кетокислота — *о*-карбоксибензоилуксусная кислота (разл. около 90 °С). При нагревании β-кетокислота легко отщепляет двуокись углерода, превращаясь в ацетофенон-*о*-карбоновую кислоту *о*-$CH_3COC_6H_4COOH$ (т. пл. 115 °С). Под действием метилата натрия из кислоты I образуется индандион-1,3 (т. пл. 131 °С).

Кетоны типа ацетофенона содержат активированную метильную группу и поэтому очень легко образуют ω-замещенные производные (заместитель на конце цепи). Как уже отмечалось (см. 23.2), фенацилбромид, или ω-бромацетофенон (т. пл. 51 °С), получают бромированием соответствующего кетона в эфире в присутствии хлористого алюминия:

$$C_6H_5COCH_3 \xrightarrow{Br_2\ (AlCl_3;\ эфир);\ 0\ ^\circ C} C_6H_5COCH_2Br$$

ω-бромацетофенон

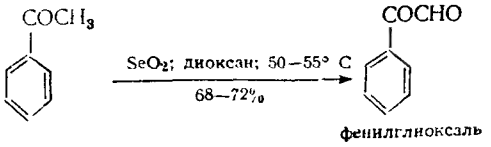
ω-Бромацетофенон обладает высокой реакционной способностью и является лакриматором. Он легко реагирует с жидкими кислотами с образованием кристаллических эфиров и поэтому применяется для идентификации кислот. Возможно также дальнейшее галоидирование боковой цепи. Например, при действии двух молекул брома ацетофенон (в растворе сероуглерода или уксусной кислоты) превращается в ω,ω-дибромацетофенон $C_6H_5COCHBr_2$ (т. пл. 37 °С). Последний претерпевает под действием щелочи интересную гидролитическую перегруппировку: при встряхивании при комнатной температуре с 10%-ным водным раствором едкого кали ω,ω-дибромацетофенон медленно растворяется, а после подкисления раствора выделяется с хорошим выходом миндальная кислота:

$$C_6H_5COCHBr_2 \xrightarrow{KOH\ водн.} C_6H_5\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCOOH$$

ω, ω-дибромацетофенон — миндальная кислота

Реакция не идет, если оба орто-положения по отношению к ацильной группе замещены, но применима во всех других случаях. Например, дибромпроизводное 2,4-диметилацетофенона при действии щелочи превращается с 61%-ным выходом в 2,4-диметилминдальную кислоту (две полиморфные формы, т. пл. 103 и 119 °С). Тригалоидпроизводные типа $C_6H_5COCX_3$ являются промежуточными продуктами в синтезе бензойной кислоты взаимодействием ацетофенона с гипохлоритом или гипобромитом натрия.

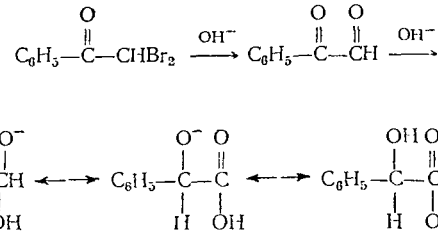
В качестве другого примера атаки активированной метильной группы ацетофенона можно привести его окисление двуокисью селена в присутствии водного диоксана до α-кетоальдегида — фенилглиоксаля (т. кип. 96 °С при 25 *мм рт. ст.*):



фенилглиоксаль

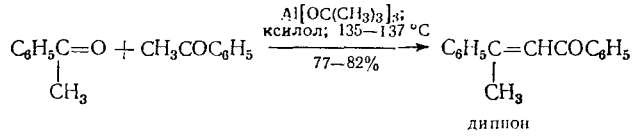
Фенилглиоксаль образуется также из кетобромида $C_6H_5COCH_2Br$, для чего это соединение достаточно только растворить в диметилсульфоксиде (Корнблюм, 1957). Возможно, что реакция протекает через

стадию *о*-алкилирования с последующим разложением. Так как фенилглиоксаль превращается под действием щелочи в миндальную кислоту, то, по-видимому, он получается в качестве промежуточного соединения и при образовании этой кислоты из ω,ω-дибромацетофенона:



Реакция представляет собой перегруппировку типа бензиловой (см. 25.13), включающую миграцию водорода, вызванную резонансной стабилизацией аниона миндальной кислоты.

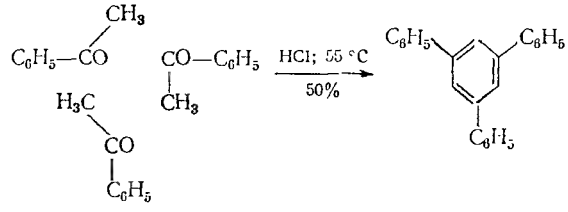
Ацетофенон способен подвергаться альдольной самоконденсации в присутствии различных катализаторов, из которых одним из лучших является *трет*-бутилат алюминия. При этом получается дипнон (т. кип. 150—155 °С при 1 *мм рт. ст.*):



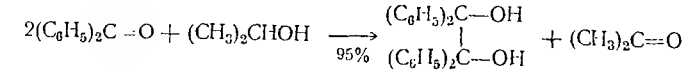
дипнон

Название дипнон это вещество получило потому, что оно образуется из ацетофенона, обладающего снотворным действием и применявшегося раньше как снотворное средство под названием гипнона; дипнон является, таким образом, дигипноном.

Процесс образования дипнона аналогичен конденсации ацетона в окись мезитила. При нагревании в запаянной трубке в присутствии соляной кислоты ацетофенон конденсируется и получается *симм*-трифенилбензол (т. пл. 174,5 °С):

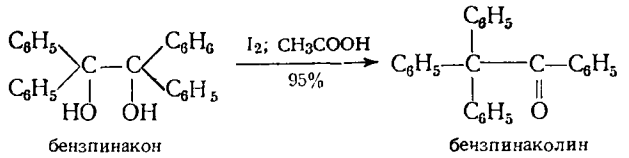


Ароматические кетоны подвергаются бимолекулярному восстановлению при действии на них различными соединениями металлов. Бензофенон, будучи α,β-ненасыщенным кетоном, поглощает ультрафиолетовый свет, при этом он активируется и приобретает способность восстанавливаться изопропиловым спиртом, действующим как донор водорода. Так, в растворе изопропилового спирта под влиянием солнечного света бензофенон превращается с хорошим выходом в бензпинакон (т. пл. 189 °С):



бензпинакон

В присутствии минеральных кислот или иода бензпинакон перегруппировывается, образуя бензипинаколин (т. пл. 180 °С):



бензпинакон бензпинаколин

Для процесса фотовосстановления бензофенона в изопропиловом спирте предложен следующий механизм, который подтверждается рядом экспериментальных данных (Дж. Питтс мл., 1959; Хэммонд, 1961). На первой стадии (реакция 1) абсорбция света карбонильной группой приводит молекулу кетона в возбужденное состояние (помечено звездочкой), при котором один из спаренных электронов кислорода достигает более высокого энергетического уровня.

Так как квантовые числа электронов такой пары различны, принцип Паули не имеет больше силы и спины электронов могут быть как антипараллельными (диамагнитное состояние), так и параллельными (парамагнитное состояние). В первом случае возбужденное состояние рассматривают, как синглетное (основным состоянием большинства молекул является синглетное состояние); во втором случае — это триплетное состояние. Следует обратить внимание на то, что основное состояние молекулы кислорода правильнее изображать в виде триплета, а не бирадикала. Молекулы с возбужденными электронами обладают повышенной реакционной способностью, поскольку возбужденный электрон может быть легко удален действием электрофильных реагентов. Данные обсуждаемой реакции, приведенные Хэммондом, говорят о том, что возбужденное состояние соответствует триплету.

Кетон в возбужденном состоянии реагирует с изопропиловым спиртом с образованием двух радикалов (реакция 2). Взаимодействие радикала $(CH_3)_2\dot{C}OH$ с бензофеноном приводит к образованию ацетона и радикала $(C_6H_5)_2\dot{C}OH$ (реакция 3), который на последней стадии димеризуется, превращаясь в бензпинакон (реакция 4):

$$(C_6H_5)_2C{=}O \xrightarrow{h\nu} (C_6H_5)_2C{-}O^* \qquad (1)$$

$$(C_6H_5)_2C{=}O^* + (CH_3)_2CHOH \longrightarrow (C_6H_5)_2\dot{C}OH + (CH_3)_2\dot{C}OH \qquad (2)$$

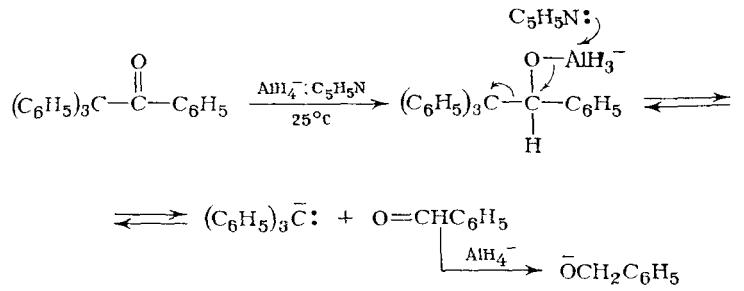
$$(C_6H_5)_2C{=}O + (CH_3)_2\dot{C}OH \longrightarrow (C_6H_5)_2\dot{C}OH + (CH_3)_2C{=}O \qquad (3)$$

$$(C_6H_5)_2\dot{C}OH + (C_6H_5)_2\dot{C}OH \longrightarrow (C_6H_5)_2C(OH){-}C(OH)(C_6H_5)_2 \qquad (4)$$

Этот радикальный процесс не является цепной реакцией, так как квантовые выходы близки к единице.

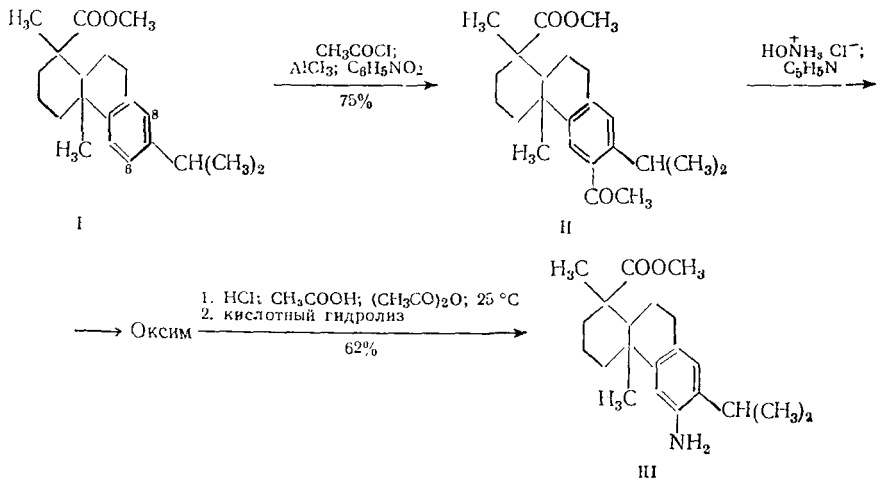
Исследуя возможность применения пиридина в качестве растворителя при восстановлении алюмогидридом лития кетонов, плохо растворимых в эфире или тетрагидрофуране, Лансбери[1] (1961) открыл интересную реакцию бензпинаколина. Он обнаружил, что в пиридиновом растворе бензпинаколин подвергается под действием алюмогидрида лития не обычному восстановлению, а восстановительному расщеплению с образованием трифенилметана и бензилового спирта:

[1] Петер Т. Лансбери; родился в 1933 г. в Вене (Австрия); доктор философии Северо-западного университета США (ученик Летсингера).



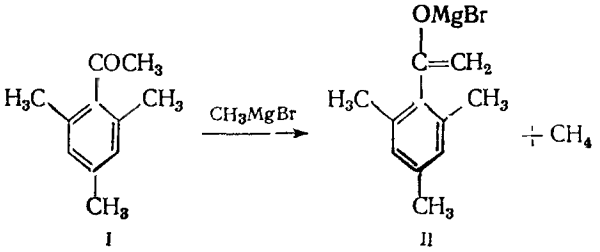
Реакция обусловлена повышенной полярностью пиридина и его способностью координационно присоединяться к кислотам Льюиса. Первоначально образующийся анион трифенилметила вступает в обычные реакции карбанионов, например карбонилирования, алкилирования и дейтерообмена. Образование карбаниона из бензпинаколина или трифенилметана под действием $LiAlH_4$ в пиридине может быть обнаружено по появлению интенсивной окраски.

Для получения аминов, которые не могут быть синтезированы восстановлением нитросоединений, иногда применяют перегруппировку Бекмана. Так, нитрование метилового эфира дегидроабиетиновой кислоты I (т. пл. 63 °С) даже в очень мягких условиях приводит к образованию только 6,8-динитропроизводного. Однако ацилирование по Фриделю—Крафтсу останавливается на стадии монозамещения, и получается почти исключительно 6-ацетопроизводное — метиловый эфир 6-ацетилдегидроабиетиновой кислоты II (т. пл. 134 °С) наряду с 3—4% 8-изомера. Перегруппировка оксима этого кетона приводит с 88%-ным выходом к желаемому соединению $ArNHCOCH_3$, выход изомера $ArCONHCH_3$ составляет всего 4%, и, следовательно, 6-аминопроизводное — метиловый эфир 6-аминодегидроабиетиновой кислоты III (т. пл. 137 °С), образующееся после гидролиза соляной и уксусными кислотами, может быть получено с удовлетворительным общим выходом:



Одним из немногих отступлений от нормального поведения ацетофенонов является то, что ацетилмезитилен I (т. кип. 236 °С), содержащий пространственно сильно затрудненную карбонильную группу, не

присоединяет реактивов Гриньяра, а вместо этого превращается в магнийгалогенид II соответствующего енола:



I II

ДРУГИЕ РЕАКЦИИ

25.10 Самоокисление; перекиси. — Бензальдегид очень легко окисляется воздухом до бензойной кислоты, особенно быстро в присутствии следов железа или под действием света. Этот процесс очень нагляден, так как жидкий альдегид превращается при этом в твердую кислоту. Если бензальдегид перегонять с воздушным холодильником так, чтобы горячая жидкость стекала по стенкам приемника в виде тонкого слоя, находясь в контакте с воздухом, то в этом слое обычно ясно различимы кристаллы бензойной кислоты. Поэтому перегонку бензальдегида следует проводить в отсутствие воздуха и хранить его в заполненных доверху темных склянках.

Самоокисление бензальдегида является одной из типичных радикальных цепных реакций, так как процесс катализируется действием света, а также следами производных металлов и задерживается ингибиторами. На основании данных физико-химических исследований реакции самоокисления бензальдегида Бехштрем (1934) пришел к заключению, что образование активного центра — бензоильного радикала происходит фотохимически (реакции 1 и 2):

$$ArCHO \xrightarrow{h\nu} Ar\dot{C}H{-}O\cdot \qquad (1)$$

$$Ar\dot{C}H{-}O\cdot + ArCHO \longrightarrow Ar\dot{C}{=}O + Ar\dot{C}HOH \qquad (2)$$

или каким-либо другим путем. Бензоильный радикал, присоединяя кислород, образует пербензоильный радикал (реакция 3), который реагирует с бензальдегидом, регенерируя бензоильный радикал и образуя надбензойную кислоту (реакция 4), которая превращает бензойный альдегид в бензойную кислоту (реакция 5) или разлагается до бензойной кислоты (реакция 5а):

$$Ar\dot{C}{=}O + O_2 \longrightarrow Ar\overset{\overset{O}{\|}}{C}O{-}O\cdot \qquad (3)$$

$$Ar\overset{\overset{O}{\|}}{\dot{C}}O{-}O\cdot + ArCHO \longrightarrow ArCOOOH + Ar\dot{C}{=}O \qquad (4)$$

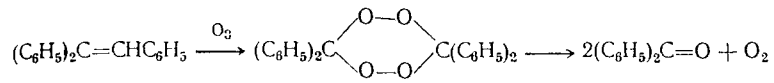
$$ArCOOOH + ArCHO \longrightarrow 2ArCOOH \qquad (5)$$

$$ArCOOOH + H_2O \longrightarrow ArCOOH + H_2O_2 \qquad (5a)$$

Надбензойная кислота действительно была обнаружена при самоокислении бензальдегида. Главной характерной чертой этого процесса является то, что промежуточно образующийся свободный радикал вызывает конечное превращение и регенерируется в каждом цикле (реакция 4).

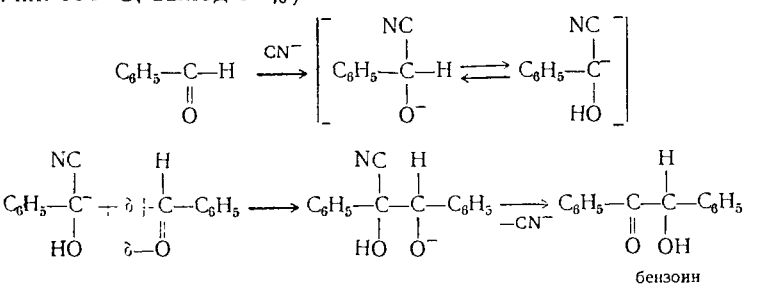
Рассмотренный цепной механизм объясняет действие антиоксидантов, являющихся ингибиторами процесса самоокисления даже при низком их содержании. Например, легко окисляющийся гидрохинон задерживает самоокисление бензальдегида уже при концентрации 0,001% и обычно его добавляют к бензальдегиду, чтобы избежать его окисления при хранении. Так как гидрохинон нелетуч, то предохраняющее действие проявляется только в жидкой фазе, но не в парах над жидкостью. Молекулы ингибитора реагируют с промежуточно образующимися свободными радикалами, уничтожая последние; в противном случае каждый свободный радикал мог бы дать начало цепному процессу, приводящему к превращению сотен молекул альдегида в кислоту.

При озонировании трифенилэтилена Коулер и Рихтмайер[1] (1930) получили кристаллическое вещество, которому они приписали строение димера перекиси бензофенона. Этот вывод основывается на данных анализа и наблюдении, что при нагревании этого вещества с пятихлористым фосфором выделяется хлор, а при нагревании его как такового оно количественно превращается в бензофенон и кислород:



Найдено (Хей, 1960), что внутримолекулярное отщепление кислорода происходит также и при термическом разложении этого вещества в растворителях.

25.11 Бензоиновая конденсация. — Под действием цианидов щелочных металлов в водном спирте бензальдегид подвергается бимолекулярной конденсации с образованием α-оксикетона — бензоина (т. пл. 134 °С; выход 87%):



Ион циана является необходимым катализатором и, вероятно, принимает участие в реакции, как это показано на схеме.

Открытие бензоиновой конденсации является результатом того случайного обстоятельства, что прежде при очистке сырого «масла горьких миндалей» для удаления кислот применяли экстракцию водной щелочью; в сыром продукте, получавшемся из амигдалина, содержался цианистый водород, превращавшийся в щелочном экстракте в цианид натрия, который катализировал реакцию образования бензоина (Вёлер, Либих, 1832). Другие ароматические альдегиды также образуют бензоины (ацилоины) под каталитическим влиянием цианидов. При действии цианида на смесь двух различных ароматических альдегидов преимущественно получается один из двух смешанных ацилоинов: $ArCH(OH)COAr'$ и $Ar'CH(OH)COAr$. Смешанные ацилоины образуют-

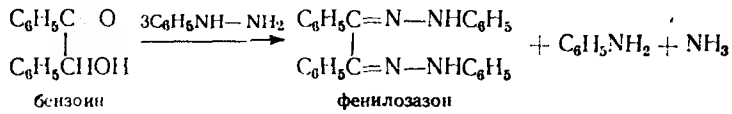
[1] Нельсон К. Рихтмайер; родился в 1901 г. в Коксаки (штат Нью-Йорк, США); доктор философии Гарвардского университета (ученик Коулера).

ся также из смеси бензоина с замещенным бензальдегидом и цианидом, и, следовательно, бензоиновая конденсация представляет собой обратимый процесс.

Оптически активный (—)-бензоин (т. пл. 132 °С; $[\alpha]_D^{12} = -117{,}5°$) был синтезирован из амида (—)-миндальной кислоты и фенилмагнийбромида (низкий выход), причем было найдено, что в растворе спиртовой щелочи он быстро рацемизуется вследствие таутомерного превращения в ендиол $C_6H_5C(OH)=C(OH)C_6H_5$. Возможно, что аналогичным же путем смешанный бензоин, бензоил-*п*-анизилкарбинол, частично изомеризуется под влиянием холодного спиртового раствора едкого кали, превращаясь в *п*-анизоилфенилкарбинол.

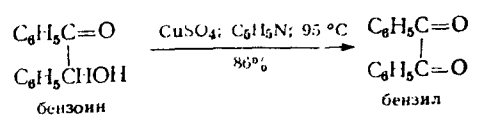
Образование ацилоинов при взаимодействии альдегидов с цианидами щелочных металлов не является реакцией, специфичной для ароматических альдегидов, но эта реакция редко протекает с альдегидами жирного ряда, так как щелочной катализатор обычно вызывает более быструю альдольную конденсацию. Однако некоторые ферменты способны осуществлять ацилоиновую конденсацию алифатических альдегидов. Так, например, под влиянием ферментов дрожжей ацетальдегид конденсируется с образованием ацетоина $CH_3CH(OH)COCH_3$ (метилацетилкарбинол, т. пл. 15 °С), а при добавлении бензальдегида реагирует с ацетальдегидом, образуя бензацетоин $C_6H_5CH(OH)COCH_3$ (фенилацетилкарбинол; жидкость, т. кип. 207 °С).

Аналогично α-оксикетонам ряда сахаров, бензоин восстанавливает фелингову жидкость, при взаимодействии с фенилгидразином образует фенилозазон (т. пл. 225 °С):



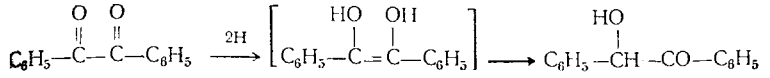
Характерная цветная реакция наблюдается при добавлении водной щелочи к раствору бензоина в присутствии воздуха. После некоторого индукционного периода раствор окрашивается в фиолетовый цвет (аутоокисление), исчезающий при взбалтывании вследствие окисления раствора воздухом и вновь появляющийся в спокойном состоянии. Конечным продуктом является α-дикетон бензил $C_6H_5COCOC_6H_5$, который сам по себе не окрашивается щелочью но, по-видимому, образует окрашенный комплекс с бензоином и щелочью, доказательством чего служит появление фиолетовой окраски при смешивании этих трех соединений в отсутствие воздуха. Окрашенное вещество, очень чувствительное к окислению воздухом, вероятно, образуется из ендиольной формы бензоина, и его рассматривают как радикал, содержащий неспаренный электрон на кислороде (Вайсбергер, Михаэлис, 1937).

25.12 Ряд бензоин—бензила. — α-Дикетон бензил (т. пл. 95 °С) получают с хорошим выходом при окислении бензоина азотной кислотой в уксуснокислом растворе или сульфатом меди в водном пиридине:

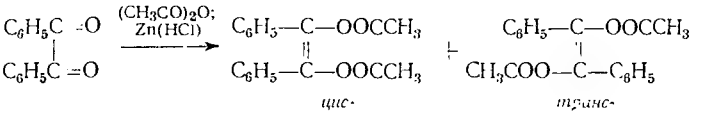


Желтая окраска бензила исчезает под действием различных окислителей и восстановителей. Так, перекисью водорода в горячей уксусной кислоте этот дикетон окисляется до бензойной кислоты, а хлори-

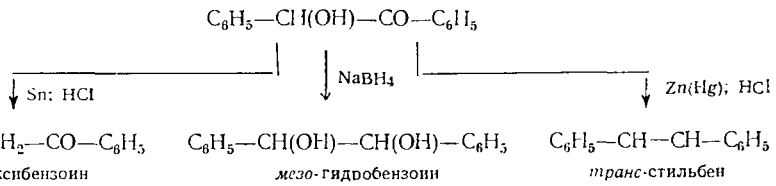
стым оловом в спирте или гидросульфитом натрия в водном спирте восстанавливается до бензоина. Процесс восстановления протекает путем 1,4-присоединения водорода и превращения первоначально образующегося ендиола в кетон:



Тиле (1899) доказал этот механизм реакции, проводя восстановление в присутствии катализатора и уксусного ангидрида, для того чтобы ендиол ацетилировался по мере своего образования. Восстановительное ацетилирование бензила посредством цинковой пыли и уксусного ангидрида, содержащего незначительное количество хлористого водорода, приводит к образованию смеси, из которой кристаллизацией можно выделить почти равные количества *цис-* (т. пл. 119 °С) и *транс*-диацетатов (т. пл. 155 °С):



При восстановлении бензоина может быть получен ряд соединений, некоторые из них приведены на следующей схеме:

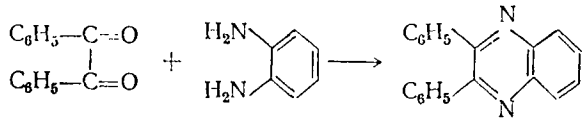


При восстановлении порошкообразным оловом и концентрированной соляной кислотой в кипящем спирте получается дезоксибензоин (т. пл. 60 °С; т. кип. 322 °С), выход которого составляет 80—84% (Картер, 1960). При восстановлении боргидридом натрия главным продуктом реакции является *мезо*-гидробензоин (стильбендиол; т. пл. 137 °С; выход 60%), а под действием амальгамированного цинка и холодного (15 °С) спиртового раствора хлористого водорода отщепляются оба атома кислорода и образуется *транс*-стильбен (т. пл. 124 °С; выход 53—57%). Однако этот углеводород лучше получать через дезилхлорид (см. том I; 5.19).

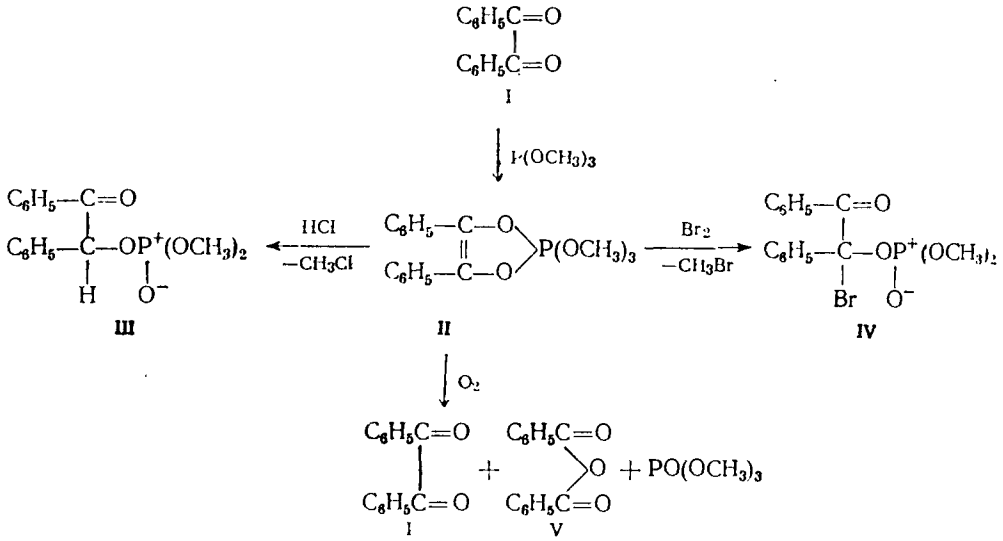
По способу, предложенному Аншютцем (1885) и недавно изученному Шпатцем (1961), *транс*-стильбен получают взаимодействием фумарилхлорида и фенола с образованием дифенилового эфира фумаровой кислоты (выход 83%), который затем пиролитически декарбоксилируют (выход 30%). Этот метод удобен и для получения замещенных *транс*-стильбенов.

Дезоксибензоин можно синтезировать также из фенилмагнийбромида и бензилцианида или по реакции Фриделя — Крафтса из фенилацетилхлорида и бензола (выход 68—72%). Конечный продукт восстановления — дибензил $C_6H_5CH_2CH_2C_6H_5$ (т. пл. 52 °С) получают гидрированием бензила над никелевым катализатором при 230 °С или действием металлического натрия на бензилхлорид. Аналогично другим α-дикетонам, бензил конденсируется количественно с *о*-фенилендиамином с замыканием гетероциклического кольца (пиразиновое кольцо) и

образованием бесцветного кристаллического 2,3-дифенилхиноксалина (т. пл. 126 °С):



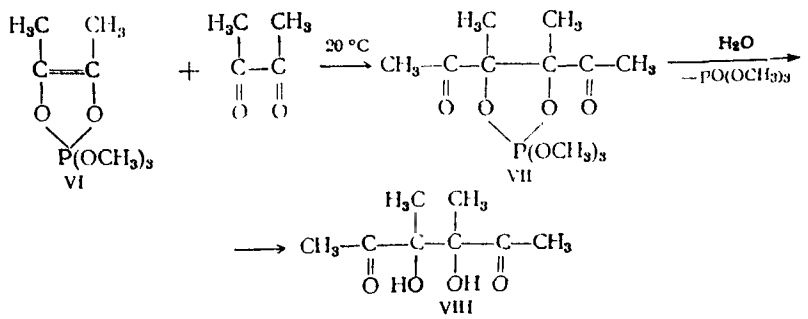
Бензил I реагирует с триметилфосфитом в бензоле, образуя бесцветный циклический эфир ендиола — ненасыщенный оксифосфоран II с т. пл. 49 °С (Рамирец, 1960). Последний под действием сухого хлористого водорода в эфире расщепляется, превращаясь в α-кетолмонофосфат III, а при бромировании образует соединение IV:



Аддукт II в растворе бензола абсорбирует при комнатной температуре молекулярный кислород, образуя триметилфосфат (94%), бензил I (67%) и бензойный ангидрид V (30%), являющийся продуктом перегруппировки.

Кислотное расщепление аддукта, полученного из триметилфосфита и *о*-хинона (см. 24.6), приводит к соответствующему гидрохинонмонофосфату.

Циклический ненасыщенный оксифосфоран VI, получаемый из диацетила и триметилфосфита, реагирует с избытком диацетила, превращаясь в насыщенный циклический оксифосфоран VII — смесь двух диастереоизомеров (Рамирец, 1962). В растворе бензола оксифосфоран VII гидролизуется водой с образованием соответствующих изомерных дикетолов VIII:

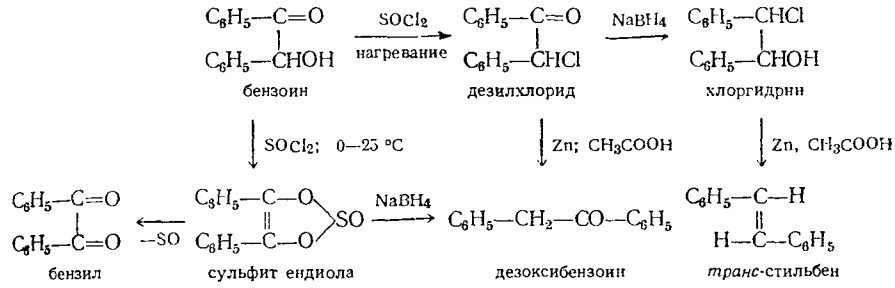


Результатом этих превращений является восстановление α-дикетона в пинаколин в очень мягких условиях.

Аценафтенхинон реагирует с оксифосфораном VI аналогично ацетилу, образуя аддукт типа VII.

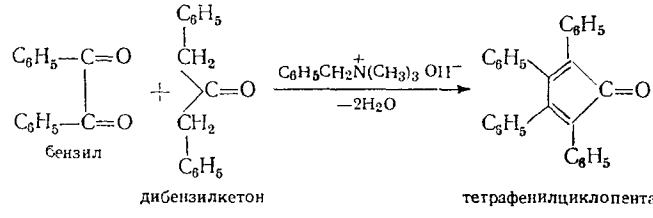
При взаимодействии бензоина с тионилхлоридом при температуре паровой бани получают с почти количественным выходом дезилхлорид. При дальнейшем восстановлении дезилхлорид превращается в смесь изомерных хлоргидринов, последующая обработка которой цинком и уксусной кислотой приводит к образованию *транс*-стильбена. Однако известны случаи, когда вместо *транс*-стильбена получался дезоксибензоин, что, возможно, происходило, когда реакцию вели длительное время при низкой температуре.

Если взаимодействие бензоина с хлористым тионилом проводить при комнатной температуре *или* при 0 °С в течение 12 *ч*, то значительная часть бензоина превращается в неустойчивый циклический сульфит ендиола, разлагающийся до бензила и моноокиси серы



Моноокись серы диспропорционирует с образованием серы и двуокиси серы. Неустойчивый циклический сульфит ендиола выделить не удалось, но оказалось возможным получить в кристаллическом виде его 2,2′,4,4′,6,6′-гексаметильное производное. Аналогичный циклический сульфат ендиола образуется, по-видимому, при взаимодействии бензоина с хлористым сульфурилом, так как при этом бензил и двуокись серы получаются в эквивалентных количествах и с высоким выходом.

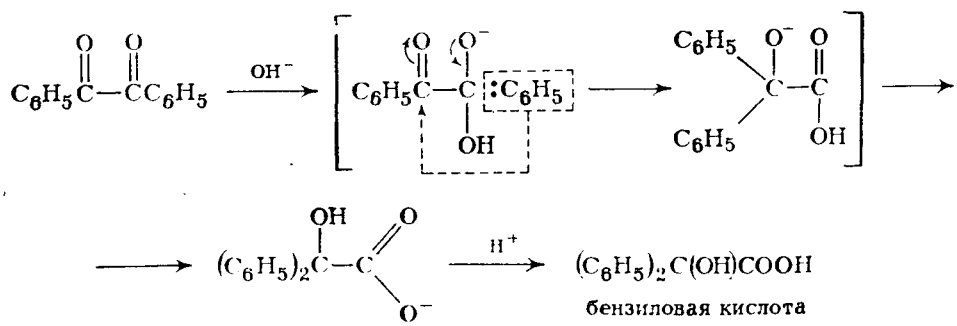
Бензил конденсируется в присутствии оснований с дибензилкетоном (Дилти, 1930), образуя тетрафенилциклопентадиенон — «тетрациклон» (т. пл. 219 °С). При его получении (Л. Физер) по способу, представленному на схеме, реагенты растворяют в триэтиленгликоле и к полученному раствору при 100 °С добавляют катализатор; через 1—2 *мин* продукт реакции выпадает в виде кристаллов пурпурного цвета (выход 90%):



Так как полученный диенон окрашен и реакционноспособен, то его можно использовать для визуального наблюдения за течением реакции Дильса—Альдера. Так, в кипящем бензоле он реагирует с малеиновым ангидридом с образованием аддукта, в котором сохраняется карбонильная группа. Если же эту реакцию вести в кипящем хлорбензоле, то

происходит отщепление окиси углерода и образуется тетрафенилдигидрофталевый ангидрид (Дилти, 1934). При кипячении тетрациклона в *о*-дихлорбензоле с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты пурпурная окраска диенона исчезает через 1—2 *мин* и получается бесцветный аддукт, являющийся диметилтетрафенилфталатом (Л. Физер). Для конденсации диенона с дифенилацетиленом требуется температура около 400 °С, и процесс ведут, нагревая компоненты без добавления растворителя. Продукт реакции кристаллизуют из дифенилового эфира и получают чистый гексафенилбензол (т. пл. 465 °С; выход 87%). Тетрафенилциклопентадиенон конденсируется с этиленом в присутствии хлористого алюминия при 100 °С (21,1 *ат*) и образует аддукт, в котором сохраняется карбонильная связь (в ИК-спектре полоса при 5,64 *ммк*). После пиролиза аддукт превращается в тетрафенилдигидробензол (Аллен, 1962). В отсутствие катализатора конденсация протекает при температуре не ниже 180 °С, причем происходит элиминирование карбонильной связи. Применение тетрациклона для улавливания дегидробензола уже рассматривалось ранее (см. 22.5).

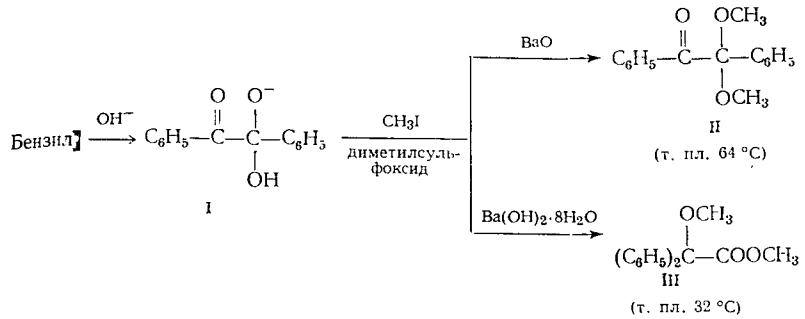
25.13 Бензиловая перегруппировка. — Если бензил нагревать с 70%-ным водным раствором едкого натра или кипятить со спиртовым раствором едкого кали, то он превращается с высоким выходом в бензиловую кислоту (т. пл. 151 °С; $pK_к = 3{,}04$):



бензиловая кислота

Считают, что эта перегруппировка инициируется нуклеофильной атакой гидроксил-ионом углерода карбонильной группы с образованием аниона, который перегруппировывается с перемещением фенильной группы. Движущей силой этой реакции является образование карбоновой кислоты, стабилизованной резонансом. Препаративный метод получения бензиловой кислоты, исключающий выделение бензила, заключается в нагревании бензоина с бромноватокислым натрием и щелочью при 85—90 °С; дикетон получается в реакционной смеси в таких условиях, что перегруппировывается по мере образования (выход 84—90%). Бензиловая кислота легко окисляется в кислом растворе, например, бихроматом калия с серной кислотой и превращается при этом в бензофенон и двуокись углерода.

Куи нашел (1955—1958), что сахара способны полностью метилироваться при действии иодистого метила в диметилсульфоксиде в присутствии окиси бария или окиси серебра (см. 29.4). Позднее (1961) Куи изучил поведение в этих же условиях кетонов. Было установлено, что монокетоны типа бензофенона и дезоксибензоина остаются без изменения, а α-дикетоны, например бензил и фенантренхинон, превращаются в бесцветные монокетали II. Однако при замене окиси бария гидроокисью бария продуктом реакции оказался метиловый эфир *О*-метилбензиловой кислоты III. Обе реакции должны проходить через стадию образования аниона I, как показано на приводимой схеме:

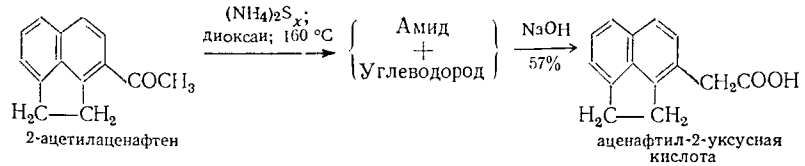


В более щелочной среде перегруппировка протекает, очевидно, быстрее, чем реакция метилирования. В обоих случаях метилированию подвергается третичная гидроксильная группа. α-Дикетоны метилируются быстрее, чем монокетоны, так как они обладают большей склонностью к образованию гидратов и гидрат-анионов. Нингидрин, устойчивый гидрат (см. том I; 13.9), реагирует с образованием 2,2-диметоксииндандиона-1,3.

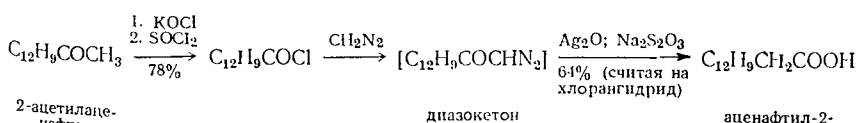
25.14 Реакция Вильгеродта. — Эта реакция была открыта в 1887 г. Ее проводят, нагревая кетон, например $ArCOCH_3$, с водным раствором полисульфида (сера, растворенная в сульфиде аммония), в результате чего образуется амид арилуксусной кислоты и незначительное количество углеводорода, получающегося в результате восстановления кетона:

$$ArCOCH_3 + (NH_4)_2S_x \longrightarrow ArCH_2CONH_2 + ArCH_2CH_3$$

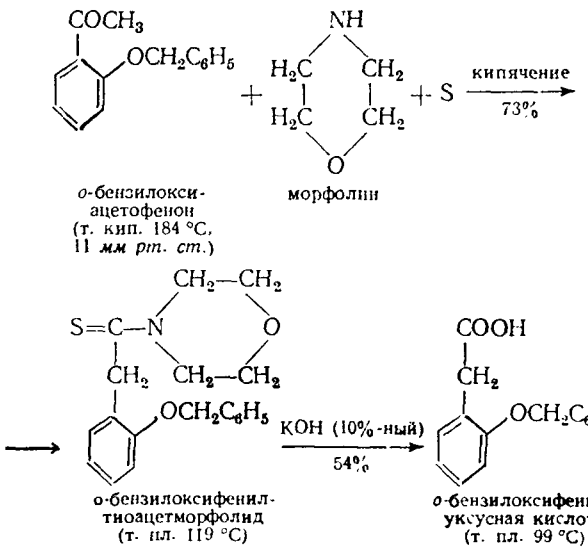
Затем обычно темную реакционную смесь кипятят со щелочью, чтобы гидролизовать амид, и полученную арилуксусную кислоту выделяют из щелочного раствора. Хотя выходы кислоты и не высоки, эта реакция иногда является лучшим путем получения арилуксусных кислот, как, например, в случае синтеза аценафтил-2-уксусной кислоты (т. пл. 168 °C) из 2-ацетилаценафтена (т. пл. 105 °C), получающегося с 45%-ным выходом при взаимодействии аценафтена с уксусной кислотой и жидким фтористым водородом:



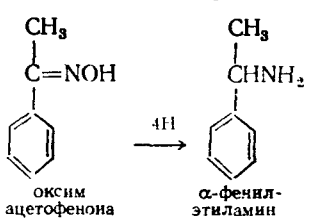
Этим способом аценафтил-2-уксусная кислота получается с лучшим выходом и легче поддается очистке, чем по другому способу, заключающемуся в окислении 2-ацетилаценафтена гипохлоритом, превращении полученного продукта в хлорангидрид и применении затем реакции Арндта—Эйстерта:



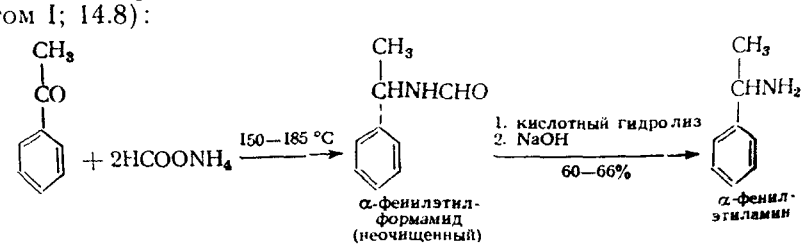
Швенк[1] (1942) предложил модификацию реакции Вильгеродта, упрощающую проведение этого процесса. Видоизмененный метод исключает необходимость применения запаянных трубок или автоклава и состоит в кипячении кетона с высококипящим амином и серой. Для этой цели особенно пригоден морфолин (т. кип. 128 °С), названный так из-за сходства его строения с фрагментом формулы, ранее ошибочно приписывавшейся морфину. (Морфолин получают в настоящее время в технике дегидратацией диэтаноламина.) Реакцию проводят в отсутствие воды, в результате чего образуется не амид, а тиоамид, который, однако, гидролизуется таким же путем в арилуксусную кислоту:



25.15 Синтез аминов из кетонов. — Существует много способов синтеза соединений, содержащих аминогруппу в боковой алифатической цепи. Одним из них является оксимирование кетона с последующим восстановлением до амина. Так, например, α-фенилэтиламин (т. кип. 186 °С) может быть получен восстановлением оксима ацетофенона натрием в абсолютном спирте или амальгамой натрия:

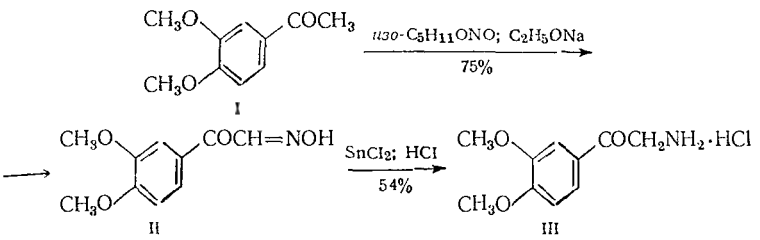


Однако α-фенилэтиламин лучше получать по реакции Лейкарта (см. том I; 14.8):



[1] Эрвин Швенк; родился в 1887 г. в Праге (Чехословакия); доктор философии Венского высшего технического училища.

По другому способу кетоны типа $ArCOCH_2R$ (где R — алкил или атом водорода), например 3,4-диметоксиацетофенон I (т. пл. 51 °С), конденсируют с эфиром азотистой кислоты в присутствии этилата натрия (*или* хлористого водорода) до оксимидокетона $ArCOC(R)=NOH$ (см. том I; 13.18). Эту реакцию можно сравнить с конденсацией по Клайзену—Шмидту. Полученный оксимидокетон II (3,4-диметокси-ω-оксимидоацетофенон; желтые кристаллы; т. пл. 131 °С) при восстановлении превращается в первичный амин III (гидрохлорид 3,4-диметокси-ω-аминоацетоацетофенона; т. пл. 185 °С, с разл.):



Аминокетоны, аналогичные аминокетону III, получают по реакции Манниха (см. том I; 13.5):

$$C_6H_5COCH_3 + CH_2O + (CH_3)_2NH\cdot HCl \xrightarrow[60\%]{\text{спирт (кипячение)}} C_6H_5COCH_2CH_2N(CH_3)_2\cdot HCl$$

гидрохлорид-ω-диметиламинопропиофенона (т. пл. 156 °С)

Использование реакции Манниха для этой цели является ценным применением этой реакции, так как образующиеся кетоны превращаются при восстановлении в физиологически активные аминоспирты, имеющие терапевтическое значение. Такого же типа аминоспирты получают и каталитическим гидрированием оксимидокетонов в спиртовом растворе, содержащем HCl (Хартунг, Мунх, 1929):

$$C_6H_5COCH_2CH_3 + C_4H_9ONO \xrightarrow[72,5\%]{\text{эфир; HCl}} C_6H_5COC(CH_3)=NOH \xrightarrow[84-98\%]{H_2;\ Pd-C;\ HCl\ \text{спирт}} C_6H_5CH(OH)-CH(NH_2\cdot HCl)CH_3$$

пропиофенон

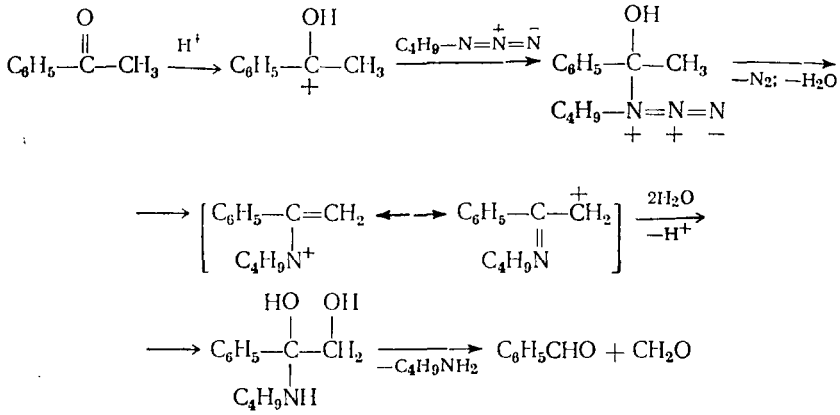
оксимидопропиофенон (т. пл. 106 °С)

гидрохлорид фенилпропаноламина, т. пл. 191 °С (основание—т. пл. 103 °С)

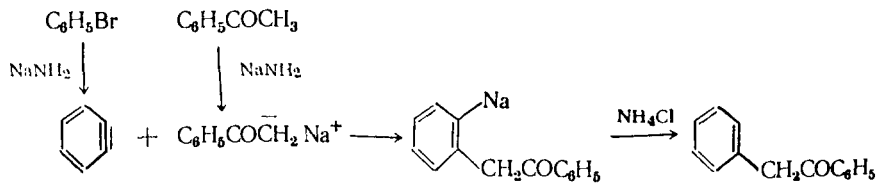
25.16 Азидное расщепление кетонов. — Кетоны типа $ArCOCH_2R$ расщепляются *н*-бутилазидом. Реакцию проводят при 70—90 °С в бензоле или в нитробензоле в присутствии каталитических количеств серной кислоты (Бойер[1], 1959). Ацетофенон расщепляется с образованием бензальдегида (80%) и формальдегида (83%), а из пропиофенона получается бензальдегид и ацетальдегид. Считают, что реакция протекает через стадии присоединения азида к сопряженной

[1] Йозеф Г. Бойер; родился в 1922 г. в Отто (штат Индиана, США); доктор философии Иллинойсского университета (ученик Леонарда).

кислоте, возникающей из кетона, и отщепления азота и воды от катиона диазония с последующей гидратацией и расщеплением:



25.17 Фенилирование кетонов. — Методы, применяемые для алкилирования и ацилирования алифатических кетонов, пригодны также для кетонов типа ArCOR. Фенилирование протекает не так легко, но может быть осуществлено под действием амида натрия в жидком аммиаке. Сначала получается натриевое производное кетона, которое затем реагирует с бромбензолом, образуя α-фенилированный кетон (Р. Левин[1], 1959). Этим путем из ацетона получают метилбензилкетон (34%), из диэтилкетона — 2-фенилпентанон-3 (62%), а из ацетофенона — дезоксибензоин (28%). Реакция не идет в отсутствие амида натрия, а поскольку известно, что бромбензол под действием этого реагента превращается в дегидробензол, то считают, что процесс фенилирования кетонов тоже протекает через это промежуточное соединение:



Реакцию проводят в течение 10 *мин*, после чего добавляют твердый хлористый аммоний. Последний служит как для охлаждения, так и для разложения реакционной смеси, из которой, затем выделяют фенилированный кетон, непрореагировавший исходный продукт, анилин и дифениламин. Оба амина образуются в результате взаимодействия дегидробензола с ионами NH_2 и C_6H_5NH. Этот метод применим также для фенилирования малонового эфира с образованием диэтилфенилмалоната (выход 51%). Непосредственное фенилирование диэтилмалоната ранее осуществлено не было.

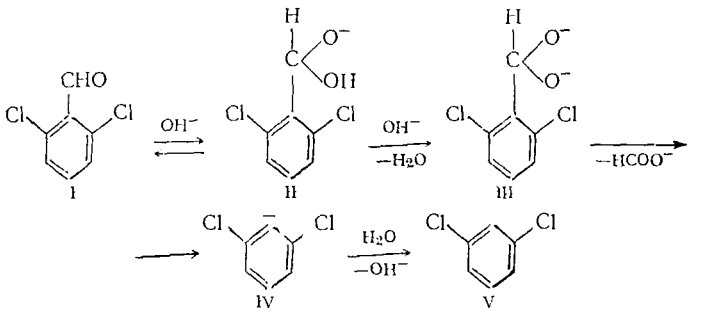
25.18 Щелочное расщепление 2,6-дигалоидбензальдегидов. — Альдегидная группа салицилового альдегида, как указывает Лок (1928), значительно более устойчива при окислении, чем альдегидная группа бензальдегида. Однако он установил, что салициловый альдегид при сплавлении с едким кали (130—200 °С) гладко превращается

[1] Роберт Левин; родился в 1910 г. в Бостоне (США); ученик Хаузера.

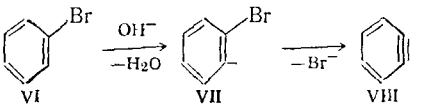
в салициловую кислоту. Процесс сопровождается выделением водорода, количество которого составляет 92% от вычисленного по уравнению:

$$OHCC_6H_4OK + KOH \longrightarrow KOOCC_6H_4OK + H_2$$

Исследование поведения других ароматических альдегидов привело (1933) к открытию, что 2,6-дигалоидбензальдегиды расщепляются при кипячении с 50%-ным едким кали с количественным образованием *м*-дигалоидбензола и муравьинокислого калия. Изучение кинетики этой реакции и наблюдение, что расщепление в окиси дейтерия протекает вдвое быстрее, чем в обычной воде, подтверждают механизм, представленный на следующей схеме (Баннетт, 1961):



Основной стадией процесса является промежуточное образование аранионa IV. Верхоек (1939) показал, что декарбоксилирование 2,4,6-тринитробензойной кислоты (см. 19.10) заключается в превращении карбоксилат-аниона в анион типа IV; он отмечает также, что реакция протекает с одинаковой скоростью в спирте при 35 °С и в воде при 70°С. В 1956 г. Робертс высказал предположение, что в процессе возникновения дегидробензола при взаимодействии галоидбензола с основаниями происходит промежуточное образование аранионa VII:



Расщепление алифатического альдегида с образованием формиата впервые было описано Либихом в 1832 г. на примере расщепления хлораля щелочью с образованием хлороформа и соли муравьиной кислоты:

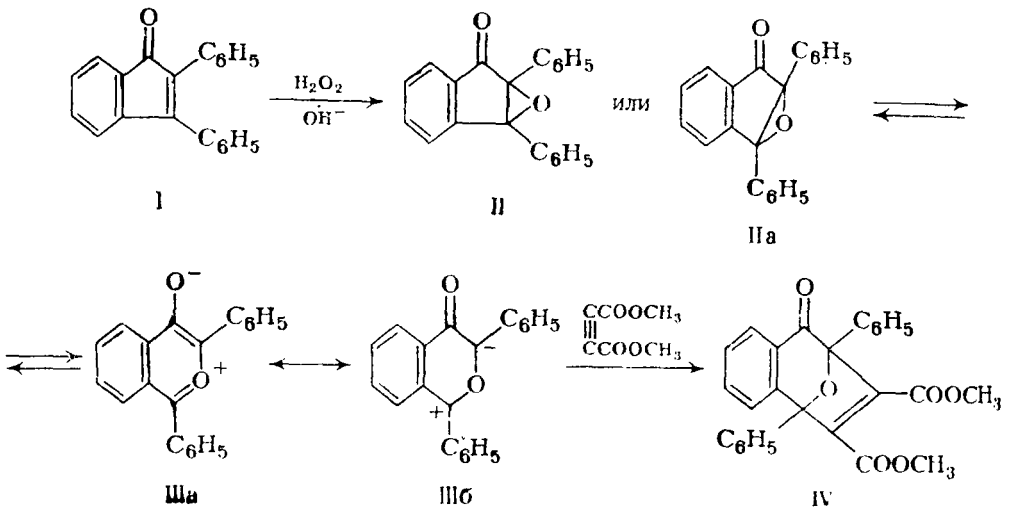
$$CCl_3CHO + KOH \longrightarrow CHCl_3 + HCOOK$$

Соли муравьиной кислоты образуются также при расщеплении щелочью следующих альдегидов: CBr_3CHO, CCl_2BrCHO, $CClBr_2CHO$, $(HO_3S)_2CBrCHO$, $HC{\equiv}CCHO$, $CCl_2{=}C(Cl)CHO$.

25.19 2,3-Дифенилинденоноксид. — При взаимодействии оранжево-красного 2,3-дифенилиденона I с перекисью водорода в водноспиртовой щелочи Вейц (1921) получил бесцветный оксид II. Автор отмечает, что бесцветный кетоксид плавится при 141 °С, превращаясь в жидкость карминово-красного цвета, и что растворы этого соединения при 80—100 °С приобретают красную окраску, исчезающую при стоянии раствора при комнатной температуре. Позднее исследователи заинтересовались этим странным термохромным эффектом, но никаких разъяснений не последовало вплоть до 1962, когда Ульман и Милкс об-

наружили, что красная окраска горячего раствора тотчас исчезает при добавлении диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты или бицикло-[2,2,1]-гептадиена — реагентов, обладающих большой реакционной способностью в отношении 1,3-биполярных ионов.

На основании спектроскопических данных и выделения продуктов разложения было показано, что бесцветные аддукты являются соединениями типа IV. Реакция интерпретируется следующим образом:



Кетоксид, строение которого может быть представлено формулой IIa, изомеризуется при нагревании в 1,3-дифенил-2-бензопирилий-4-оксид III (красный), структура IIIб которого, характеризующаяся электронной недостаточностью, способна к 1,3-биполярному присоединению с образованием аддукта IV. Обратимость термохромной реакции была доказана регенерацией кетоксида II после нагревания бензольного раствора при 150 °С в течение времени, достаточного для завершения реакции в присутствии акцептора, если таковой имелся. Таким образом, процесс заключается в таутомерном превращении ароматического соединения IIIa в неароматическую форму II (IIa).

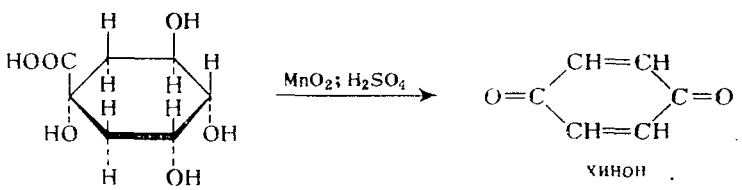
ВОПРОСЫ И УПРАЖНЕНИЯ

1. Укажите синтетические методы получения следующих альдегидов:
   а) *п*-бромбензальдегида;
   б) 2,5-диметилбензальдегида;
   в) 2,4-диметоксибензальдегида;
   г) терефталевого альдегида.
2. Составьте схемы наиболее важных способов введения в ароматическое ядро следующих групп: CH_3, NO_2, NH_2, SO_3H, OH, Cl, I, CN, COOH, CHO, $COCH_3$.
3. Каким способом группы, перечисленные в предыдущем вопросе, могут быть удалены из ядра (замещены водородом)?
4. Можно ли ожидать, что между следующими парами соединений произойдет реакция конденсации? Если да, то укажите тип требуемого катализатора и напишите уравнения реакций:
   а) C_6H_5—CHO + CH_3—CH_2—CHO;
   б) C_6H_5—CH=CH—CHO + C_2H_5—CO—CH_3;
   в) C_6H_5—CHO + CH_3—CH=CH—CHO.
5. Укажите путь синтеза *о*-бромкоричной кислоты из *о*-бромтолуола.
6. Напишите схему синтеза кислоты C_6H_5—$CH(CH_3)$—CH_2—COOH из ацетофенона, воспользовавшись реакцией Реформатского.
7. Перечислите все методы получения ароматических альдегидов и кетонов из фенолов и аминов.

Глава 26*

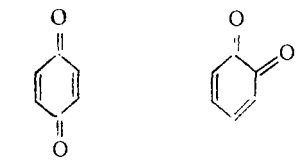
ХИНОНЫ И АРЕНОНЫ

26.1 **Введение.** — Родовое название «хинон» возникло после того, как первый и наиболее распространенный член этого ряда соединений был впервые получен в лаборатории Либиха при окислении хинной кислоты двуокисью марганца в серной кислоте (А. А. Воскресенский, 1838). Хинная кислота (моногидрат, т. пл. 162 °С; $[\alpha]_D^5 = -44$), содержащаяся в коре хинного дерева и в кофейных бобах, является 1,3,4,5-тетраоксигексагидробензойной кислотой изображенной ниже конфигурации, и ее превращение в хинон заключается в дегидратации, декарбоксилировании и окислении:



хинная кислота — хинон

Окрашенный в желтый цвет продукт этой реакции — хинон, или *п*-бензохинон (т. пл. 116 °С); известен также изомерный ему *о*-бензохинон (красный), но *м*-хинонов не существует.



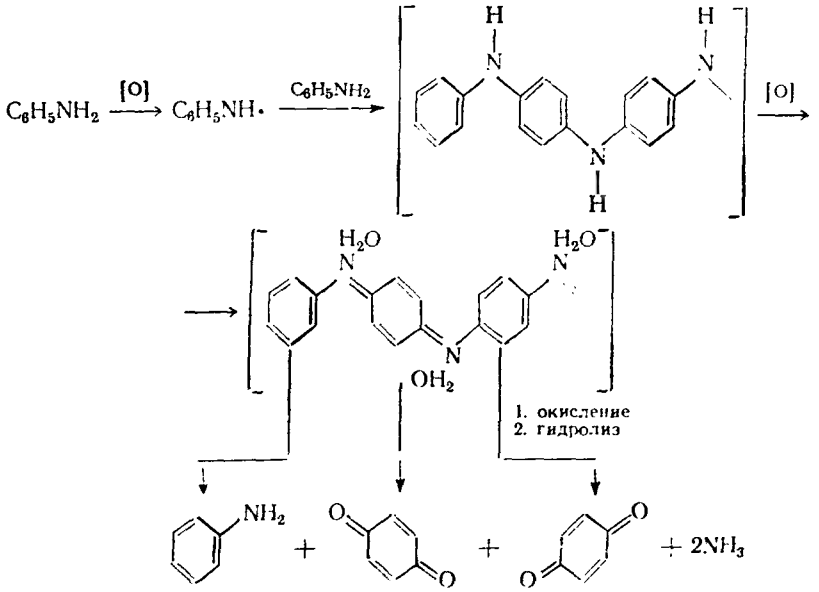
п-бензохинон *о*-бензохинон

Одним из характерных свойств хинонов является окраска, и обычно *п*-хиноны от о-хинонов можно отличить по тому, что первые в большинстве случаев бывают желтыми, а вторые — оранжевыми или красными. Особенно красивое окрашивание часто наблюдается, если нанести несколько кристаллов хинона на поверхность разбавленного

* Перевод М. Н. Колосова

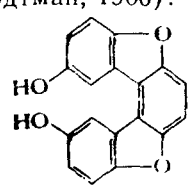
водного раствора щелочи или на поверхность одной-двух капель концентрированной серной кислоты. Оксихиноны дают интенсивно окрашенные щелочные соли; хиноны всех типов образуют ярко окрашенные оксониевые соли в концентрированной серной кислоте. Хиноннное кольцо содержит только две двойные связи и является неароматическим; хиноны представляют собой аналоги α,β-ненасыщенных кетонов с открытой цепью, но обладают значительно большей реакционной способностью. При действии мягких восстановителей они превращаются в бесцветные гидрохиноны.

26.2 ***n*-Бензохинон.** — *n*-Бензохинон является конечным продуктом окисления анилина двуокисью марганца в серной кислоте. При этом первоначально возникает свободный радикал, который конденсируется с анилином с образованием ряда интенсивно окрашенных красителей, дающих *n*-хинон при окислении и гидролизе:



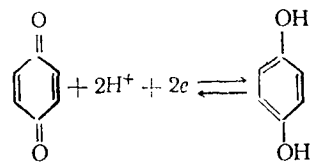
Сырой продукт перегоняют в вакууме и восстанавливают железом до гидрохинона, а затем снова окисляют в хинон.

n-Бензохинон в твердом состоянии обладает значительным давлением пара и при слабом нагревании легко возгоняется, образуя крупные желтые кристаллы. Он имеет характерный острый запах и вызывает чихание, в особенности у лиц, склонных к сенной лихорадке. При действии водной щелочи *n*-бензохинон сначала дает окрашивание, а затем быстро превращается в черное смолистое вещество. *n*-Бензохинон легко связывается с белками, вероятно, путем присоединения к свободным аминным и сульфгидрильным группам; он окрашивает кожи и может применяться для дубления. Под действием кислот хинон полимеризуется в смесь продуктов, один из которых является тримером, имеющим скелет о-терфенила (Эрдтман, 1960):



Если желтый раствор *п*-бензохинона в спирте прибавить к бесцветному раствору гидрохинона в том же растворителе, то окраска углубляется до коричнево-красной и выделяются темно-зеленые кристаллы. Образовавшееся вещество — хингидрон (т. пл. 171 °С), представляет собой молекулярный комплекс, состоящий из эквимолекулярных количеств хинона и гидрохинона. Он растворим значительно хуже, чем каждый из составляющих его компонентов, но диссоциирует на эти компоненты до установления равновесия.

26.3 Окислительно-восстановительные потенциалы. — Восстановление хинона в гидрохинон в водном растворе представляет собой быстрый, количественный и обратимый процесс, который сравним с восстановлением ионов Fe^{3+} до Fe^{2+} и может рассматриваться как электрохимическая реакция:



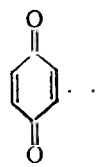
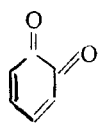
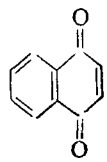
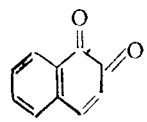
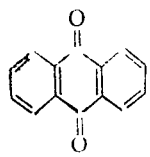
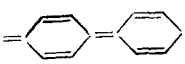
Платиновый электрод, помещенный в раствор, содержащий хинон и гидрохинон при определенной концентрации водородных ионов, приобретает электрический потенциал, который можно измерить, соединив этот электрод через проводящую жидкость с нормальным полуэлементом, таким, как каломельный или водородный электрод. Потенциал E электрода органического полуэлемента зависит от концентрации веществ, находящихся в равновесии, т. е. хинона, гидрохинона и водородных ионов, причем эта зависимость выражается уравнением:

$$E^{25^\circ} = E_0 + 0{,}05912 \lg [H^+] + 0{,}02956 \lg \frac{[\text{хинон}]}{[\text{гидрохинон}]}$$

Величина E_0 представляет собой нормальный потенциал, характерный для каждой данной системы хинон — гидрохинон, и может быть определена как потенциал полуэлемента, когда концентрация водородных ионов равна единице, а концентрация хинона, т. е. окислителя, равна концентрации гидрохинона, т. е. восстановителя. При этом второй и третий член правой части уравнения превращаются в нуль. Для того чтобы концентрации хинона и гидрохинона были равными, применяют хингидрон, который при диссоциации дает эквивалентные количества окислителя и восстановителя. Тогда единственной переменной величиной остается концентрация водородных ионов, которая может быть легко определена. Поскольку же выражение $0{,}05912 \lg[H^+]$ представляет собой потенциал водородного электрода (при 25 °С), то для измерения нормального потенциала достаточно соединить полуэлемент, содержащий раствор хингидрона в каком-либо буфере, с водородным электродом, помещенным в тот же буфер. При этих условиях потенциал водородных ионов по обе стороны станет одинаковым, а так как концентрация хинона равна концентрации гидрохинона, то потенциал элемента, или разность потенциалов обоих полуэлементов, окажется равной нормальному потенциалу данной системы хинон — гидрохинон. Величина нормального потенциала системы, образуемой *п*-бензохиноном, равна 0,699 *в*. На основании этой точно известной константы можно определить концентрацию водородных ионов в исследуемом растворе; для этого к раствору прибавляют хингидрон, присоединяют стан-

дартный электрод, измеряют потенциал (E) органического полуэлемента и вычисляют концентрацию водородных ионов по уравнению: $0{,}05912\ \lg[H^+]=E^{25°}-0{,}699$.

В других случаях, отличающихся от описанного выше особого случая, нормальный потенциал может быть определен путем потенциометрического титрования либо раствора хинона восстановителем, либо раствора гидрохинона окислителем, так как средняя точка обеих кривых титрования соответствует эквивалентным количествам окислителя и восстановителя. Если в качестве стандартного полуэлемента применяется водородный электрод в том же растворителе, в каком растворены органические реагенты, то нормальные потенциалы могут быть определены даже в спиртовых растворах с неизвестной концентрацией водородных ионов; таким образом, этим методом могут быть охарактеризованы и хиноны, нерастворимые в воде. Нормальный потенциал является точным критерием окислительной способности хинона и, наоборот, восстановительной способности гидрохинона. Ниже приведены величины (определенные при 25 °С) нормальных потенциалов хинонов, являющихся производными бензола и некоторых многоядерных углеводородов:

	E_0 в воде, *в*	E_0 в спирте, *в*
 *п*-Бензохинон	0,699	0,715
 *о*-Бензохинон	0,792 (при 30 °С)	—
 α-Нафтохинон	0,470	0,484
 β-Нафтохинон	0,555	0,576
 Антрахинон	—	0,154
 Дифенохинон .	—	0,954

Дифенохинон, у которого ненасыщенная сопряженная хиноидная система включает оба кольца, имеет очень высокий потенциал и является сильным окислителем. *о*-Хиноны бензольного и нафталинового рядов имеют потенциалы на 85 — 95 *мв* выше, чем изомерные *п*-хиноны, откуда следует, что первые обладают более высоким запасом энергии,

чем последние. Потенциалы бензохинонов больше потенциалов соответствующих нафтохинонов на постоянную величину, равную 230—240 *мв*, что свидетельствует о меньшем запасе энергии бициклических соединений. Стабилизация, которая происходит при конденсировании бензольного кольца по месту двойной связи *о*- или *п*-бензохинона, объясняется тем, что двойная связь при этом становится частью ароматического ядра и поэтому делается сравнительно инертной. У антрахинона обе хиноидные двойные связи, которые и могли бы проявлять высокую реакционную способность, включены в бензоидные кольцевые системы; вследствие этого антрахинон имеет низкий потенциал и, наоборот, продукт его восстановления, антрагидрохинон, является сильным восстановителем.

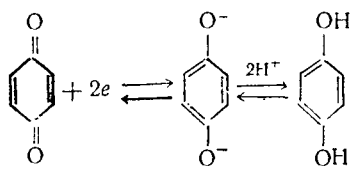
Значительное влияние на окислительно-восстановительный потенциал оказывают заместители в хиноидном ядре, как это видно из табл. 30, в которой приведены данные для ряда производных α-нафто-

Таблица 30

Влияние заместителей в положении 2 на окислительно-восстановительный потенциал 1,4-нафтохинона

Заместитель	Изменение потенциала *мв*	Заместитель	Изменение потенциала *мв*
$NHCH_3$	—252	$NHCOCH_3$	—67
NH_2	—210	C_6H_5	—32
$N(CH_3)_2$	—181	$OOCCH_3$	—9
OH	—128	Cl	+24
OCH_3	—131	SO_3Na	+69
CH_3	—76	$SO_2C_6H_4CH_3$	+121

хинона (Л. Физер[1] и М. Физер[2], 1935). *м*-Ориентирующие заместители, например NO_2, CN, SO_2Ar, COAr, COOH и SO_3H, а также атомы галоидов повышают окислительно-восстановительный потенциал исходного хинона; заместителями же, понижающими потенциал, являются следующие группы (расположены приблизительно в порядке уменьшения их активности): NHR, NH_2, $N(CH_3)_2$, OH, OR, CH_3, $NHCOCH_3$, C_6H_5, $OOCCH_3$. Таким образом, данные соотношения соответствуют ожидаемым на основании течения реакций замещения в ароматическом ядре. Сильно ненасыщенные группы и атомы галоидов являются электроноакцепторными, и их введение увеличивает способность системы, обладающей концевыми атомами кислорода, притягивать внешние электроны, с приобретением которых хинон превращается в ион гидрохинона:

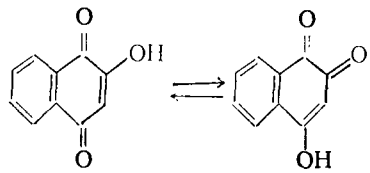


[1] Луис Ф. Физер; родился в 1899 г. в Колумбусе (штат Огайо, США); доктор философии Гарвардского университета (ученик Конанта).

[2] Мери Физер; родилась в 1909 г. в Атчисоне (штат Канзас, США); училась в Брин Мор колледже и Гарвардском университете (ученица Л. Физера).

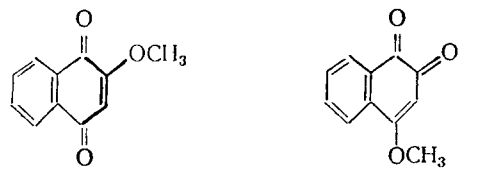
Соединение этого иона с протонами является вторичным процессом, который зависит от кислотности раствора. Если восстановление проводится при достаточно высоком pH, ассоциации не происходит и единственным процессом является перенос электронов. Амино-, окси- и алкильные группы, а также другие электронодонорные заместители уменьшают сродство соединения к электронам и тем самым понижают окислительно-восстановительный потенциал.

Величина окислительно-восстановительного потенциала представляет ценность для интерпретации поведения тех окси- и аминохинонов, которые могут существовать в таутомерных формах, например для объяснения поведения 2-окси-1,4-нафтохинона (желтые кристаллы, т. пл. 192 °C, разл., E_0 в спирте = 0,356 *в*; $pK_к = 4{,}0$):



α-форма β-форма

В растворе этого соединения должен преобладать таутомер с более низким потенциалом, т. е. с меньшим запасом энергии. Относительные же потенциалы обеих форм могут быть достаточно достоверно оценены на основании величин, найденных для соответствующих эфиров, одновременно образующихся при взаимодействии серебряной соли оксихинона с иодистым метилом:



2-метокси-1,4-нафтохинон 4-метокси-1,2-нафтохинон

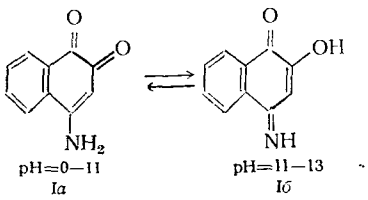
Потенциал эфира β-хинона — 4-метокси-1,2-нафтохинона (оранжево-желтые кристаллы, т. пл. 190 °C; E_0 в спирте = 0,433 *в*) на 80 *мв* выше, чем у α-изомера, 2-метокси-1,4-нафтохинона (желтые кристаллы, т. пл. 183,5 °C; E_0 в спирте = 0,353 *в*). Такого же порядка должна быть разность потенциалов самих оксисоединений, и, следовательно, α-форма более устойчива. В расчете на свободную энергию процесса восстановления эта разность соответствует 3,7 *ккал*. Относительное содержание таутомеров в смеси можно вычислить при помощи следующего уравнения, связывающего константу равновесия (K) с окислительно-восстановительными потенциалами обеих форм (Л. Физер, 1928):

$$\lg K^{25^\circ} = \frac{E_0^{\beta\text{-форма}} - E_0^{\alpha\text{-форма}}}{0{,}02956}$$

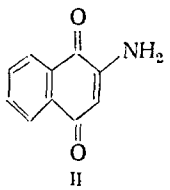
где $K = \frac{[\alpha\text{-форма}]}{[\beta\text{-форма}]}$

Если разность потенциалов составляет 80 *мв*, то в равновесной смеси присутствует лишь 0,2% β-формы. Такое заключение подтверждается и химическими данными, например тем, что при этерификации этого сильнокислого оксисоединения диазометаном в качестве единственного продукта образуется 2-метокси-1,4-нафтохинон (выход 87%).

4-Амино-1,2-нафтохинон может существовать в таутомерных формах аминохинона Iа (E_0 в воде=0,326 *в*; $pK_0=1,57$) и оксихинонимина Iб:



Первый таутомер имеет основной заместитель, а второй — кислую группу, и поскольку потенциал в каждом растворе зависит от характера и степени ионизации функциональных групп окислителя и восстановителя, то по изменению потенциала в зависимости от концентрации водородных ионов можно установить, какой таутомер преобладает в смеси. Было найдено, что при всех pH, кроме сильнощелочной среды, 4-амино-1,2-нафтохинон существует полностью в аминохиноиной форме Iа; при pH от 10,4 до 11,5 оба таутомера находятся в равновесии, а выше этой границы преобладающей формой становится оксихинонимин Iб, который имеет более низкий потенциал в сильнощелочной среде. Этой таутомерией объясняется тот факт, что 4-амино-1,2-нафтохинон легко растворяется в растворах едкого натра, но, в отличие от оксинафтохинона, не растворим в растворе соды. Аминопроизводное 1,4-нафтохинона, 2-амино-1,4-нафтохинон (красные кристаллы, т. пл. 206 °С; E_0 в воде=0,283 *в*)



II

очень слабое основание. Как установлено потенциометрическим титрованием, оно существует исключительно в форме аминохинона при всех значениях pH и не растворяется даже в сильных щелочах.

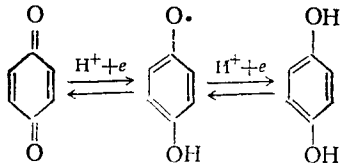
Мюссо нашел (1961), что в данном ряду соединений, например в ряду 1,4-бензохинона и его метильных производных, скорость каталитического гидрирования над $Pd—BaSO_4$ в определенном растворителе, выраженная в виде логарифма полупериода восстановления, пропорциональна окислительно-восстановительному потенциалу исследуемого вещества.

В 1962 г. О'Коннор с сотрудниками опубликовали величины окислительно-восстановительных потенциалов, а также данные о полосах поглощения в ультрафиолетовой и видимой областях спектра 16 полициклических ароматических хинонов и обобщили все имеющиеся потенциометрические данные по незамещенным ароматическим хинонам.

В некоторых случаях наклон кривой титрования свидетельствует о том, что при окислении или восстановлении происходят два последовательных процесса переноса электрона (Михаэлис[1], 1931; Элема, 1931). Из магнитной восприимчивости возникающего при этом промежуточно-

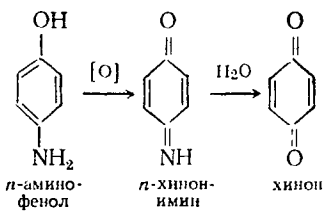
[1] Леонор Михаэлис (1875—1949); родился в Берлине; доктор медицины Берлинского университета; работал в Рокфеллеровском институте медицинских исследований.

го соединения, называемого семихиноном, следует, что он является радикалом, содержащим неспаренный электрон:

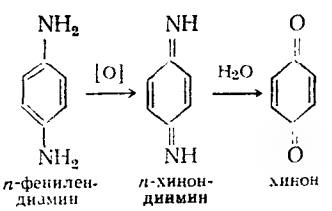


Степень протекания реакции по механизму одноэлектронного окисления — восстановления зависит от pH среды, причем в одних случаях ей способствуют низкие значения pH, а в других — высокие. Устойчивость семихинона обусловлена резонансной стабилизацией, и существование таких промежуточных веществ было доказано на примере стойких радикалов (см. 22.21).

26.4 **Способы получения.** — Общий способ получения хинонов заключается в том, что в исходное вещество (фенол или амин) вводят в орто- или пара-положение окси- или аминогруппу, а затем окисляют в кислом растворе. *п*-Хинонимин — первичный продукт окисления *п*-аминофенола (E_0 в спирте=0,733 *в*) — чрезвычайно чувствителен и может быть выделен и охарактеризован потенциометрически только при помощи особых приемов. Даже тогда, когда окисление проводят в разбавленной кислоте при 0 °С, он гидролизуется до хинона:



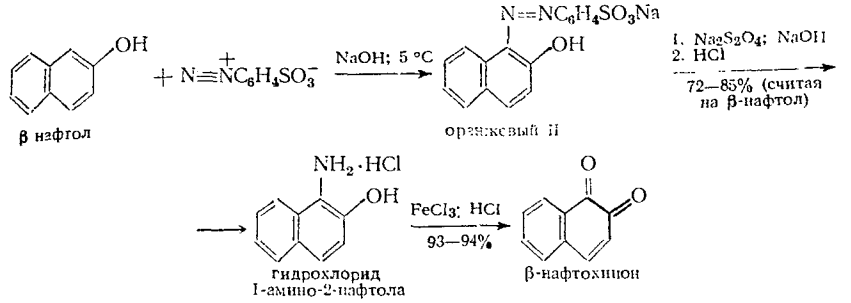
п-Фенилендиамин аналогичным образом превращается в хинон через легко гидролизующийся *п*-хинондиимин (E_0 в спирте=0,783 *в*):



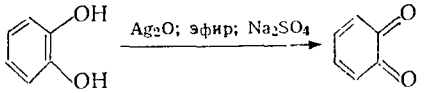
Сильно окрашенные N-фенильные производные хинонимина и хинондиимина, индофенол и индамин, являются сравнительно устойчивыми кристаллическими веществами, но и они тоже способны гидролизоваться до хинона.

Один из способов получения бифункциональных соединений, пригодных для окисления в хиноны, может быть иллюстрирован синтезом β-нафтохинона из β-нафтола. Нафтол сочетают в щелочном растворе с диазотированной сульфаниловой кислотой и образовавшийся азокраситель оранжевый II без выделения восстанавливают гидросульфитом натрия в аминонафтол, который очищают в виде гидрохлорида и затем

окисляют хлорным железом до β-нафтохинона (разл. при 147 °С):

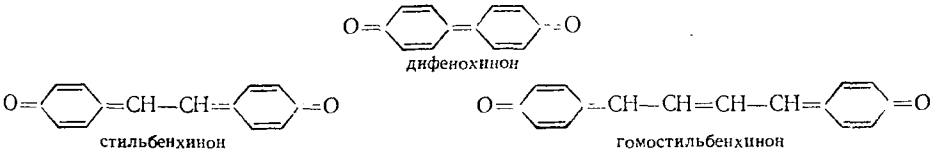


Некоторые хиноны обладают столь большой реакционной способностью и столь чувствительны, что для их получения окисление следует проводить в тщательно контролируемых условиях. Так, все попытки превратить пирокатехин в соответствующий хинон были безуспешными до тех пор, пока Вильштеттер (1904) не выяснил, что о-бензохинон чрезвычайно чувствителен к влаге, и разработал способ получения этого соединения, заключающийся в том, что окисление проводится безводной окисью серебра в растворе абсолютного эфира в присутствии плавленого сульфата натрия для связывания образующейся воды:



Под действием тетрахлор-*о*-бензохинона (*о*-хлоранила) почти все производные пирокатехина с высоким выходом дегидрируются в соответствующие о-хиноны (Хорнер, 1959).

Дифенохинон, стильбенхинон и гомостильбенхинон (красно-фиолетовые кристаллы, т. пл. выше 400 °С; Дрейфал, 1956)



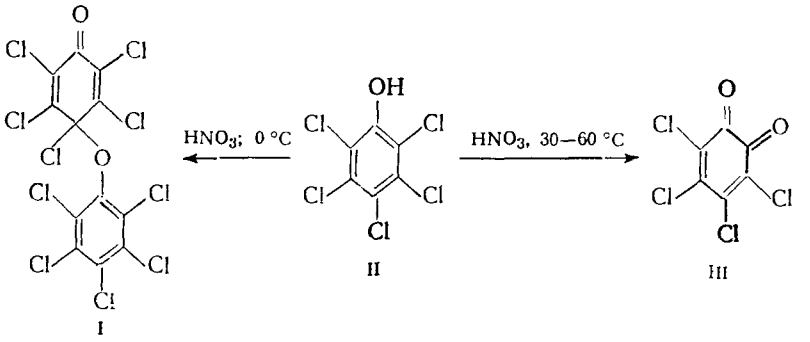
тоже очень чувствительны к влаге.

β-Нафтохинон при действии сильных минеральных кислот превращается в черный димер, а в слабокислом водном растворе присоединяет молекулу воды.

2,3-Дихлор-1,4-нафтохинон, применяемый в качестве дефолианта, получают в промышленности хлорированием α-нафтохинона. Последний раньше являлся побочным продуктом при каталитическом окислении нафталина воздухом до фталевого ангидрида, но в результате усовершенствования этого процесса образование α-нафтохинона значительно снизилось. При применении другого катализатора (V_2O_4—V_2O_5) побочным продуктом является фталевый ангидрид, а α-нафтохинон получается с хорошим выходом.

Рид мл. (1958) обнаружил, что при окислении пентахлорфенола 99,8%-ной азотной кислотой в смеси трифторуксусной кислоты и трифторуксусного ангидрида при —20 °С получается с выходом 64% желтый аренон I. Чанг изучал окисление дымящей азотной кислотой пента-

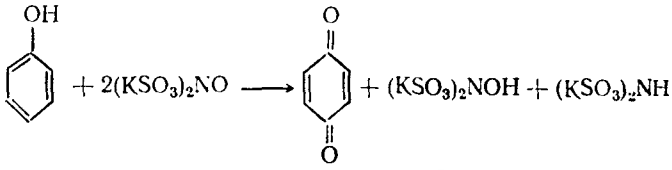
хлорфенола II, диспергированного в углеводородных растворителях, имеющих различные температуры кипения. Оказалось, что в растворителе, кипящем около 0 °С, образуется главным образом аренон I, но если реакцию проводить при 30—60 °С, окисляя кипящую суспензию II в пентане или в гексане, то продуктом реакции является тетрахлор-*о*-бензохинон III, выделяющийся с выходом 57%:



I II III

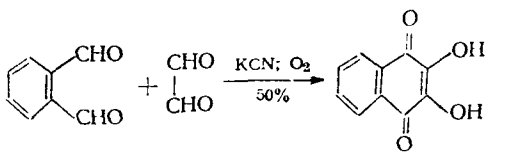
Поскольку аренон I при дальнейшем окислении превращается в *п*-хинон — хлоранил, реакции окисления при 0 °С и при повышенной температуре должны протекать разными путями.

Фенолы часто могут быть с высоким выходом окислены в хиноны нитрозодисульфонатом калия (Тойбер, 1952—1954), например:



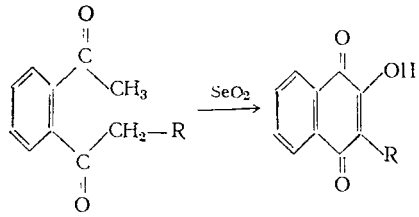
Сам фенол, а также 2,3-диметилфенол, 2,3,5-триметилфенол и 2-оксидифенил превращаются этим методом в соответствующие *п*-хиноны с выходами 75—88%. Из фенолов, замещенных в пара-положении, получают *о*-хиноны: например, 3,4-диметилфенол дает 4,5-диметил-1,2-хинон (50%). 2,6-Ксиленол окисляется до 2,6-замещенного *п*-хинона с 77%-ным выходом при прибавлении 10 *мл* 85%-ной перекиси водорода (в один прием) к смеси 10 *г* этого фенола и 10 *г* трифторуксусной кислоты в 50 *мл* хлористого метилена при комнатной температуре (Чамберс, 1959). Первоначально здесь образуется трифторнадуксусная кислота, которая дает сильно электрофильные ионы OH^+; после *п*-гидроксилирования происходит дальнейшее окисление образовавшегося гидрохинона.

Один из двух методов синтеза хинонов, описанных Вейгандом (1942, 1954), может быть иллюстрирован конденсацией *о*-фталевого дальдегида с бисульфитным производным глиоксаля в присутствии цианистого калия и углекислого натрия. Реакция проводится в водном диоксане и приводит к образованию изонафтазарина:

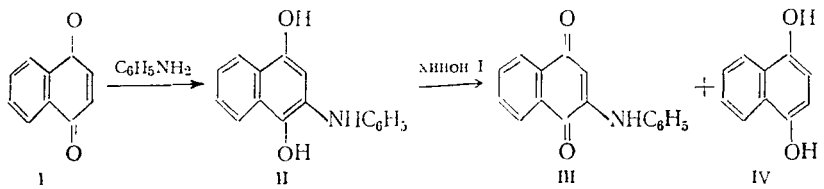


изонафтазарин

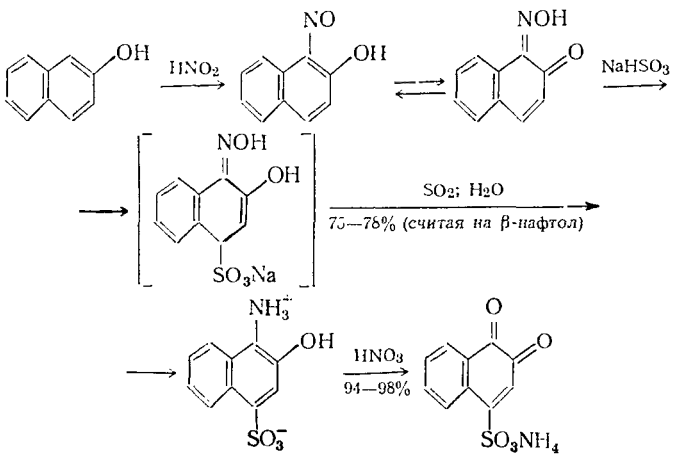
Другой метод заключается в окислении *о*-диацилбензолов селенистым ангидридом в водном изопропиловом спирте с образованием 2-окси-3-алкил-1,4-нафтохинонов:



26.5 Реакции 1,4-присоединения. — По-видимому, впервые реакция 1,4-присоединения к хинону была осуществлена в 1863 г. Гофманом, который при нагревании *п*-бензохинона с анилином в спиртовом растворе получил 2,5-дианилино-1,4-бензохинон, а также гидрохинон, и тем самым показал, что присоединение сопровождается установлением окислительно-восстановительного равновесия между продуктом реакции и исходным веществом. При взаимодействии α-нафтохинона I (E_0 в спирте = 0,484 *в*) с анилином в спиртовом растворе выделяются красные иглы 3-анилино-1,4-нафтохинона III (E_0 в спирте=0,286 *в*), образующегося в результате окисления первоначального продукта реакции II исходным хиноном I:



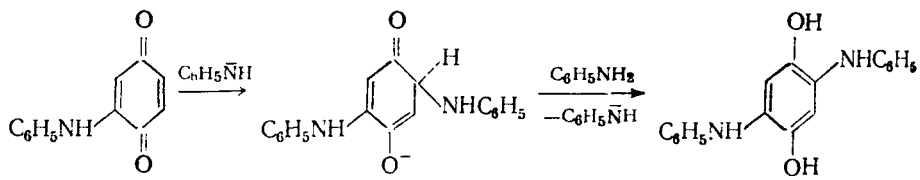
Потенциал замещенного хинона в этом случае настолько ниже потенциала исходного хинона, что реакция протекает практически нацело; для образования 1 *моль* соединения III требуется 2 *моль* хинона I. При присоединении бисульфита введенная группа повышает потенциал, и окисление замещенного продукта не происходит. Эта реакция может быть применена к нитрозофенолам, находящимся в равновесии с оксимами хинонов, примером чего является общепринятый метод получения 1,2-нафтохинон-4-сульфоната:



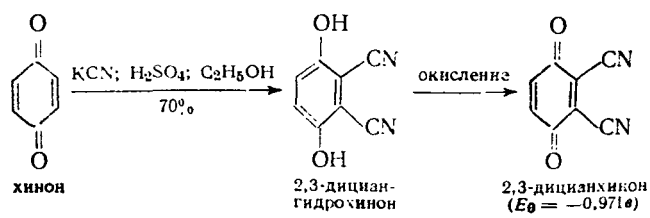
При окислении аминонафтолсульфокислоты азотной кислотой происходит отщепление аминогруппы с образованием аммиака, который с сульфокислотой образует соль.

Г. и В. Сюида (1917) обнаружили, что белок шерсти реагирует только с теми хинонами, которые содержат по меньшей мере одну незамещенную ендионную группировку, и шерсть протравливается также только ими. Они исследовали поведение некоторых хинонов при обработке их 1%-ных водных растворов 0,5 *моль* уксуснокислого анилина. Авторы нашли, что в случае хинона и толухинона немедленно выделяется красный осадок соответствующего моноанилинохинона, тогда как хиноны, не имеющие незамещенной ендионной группировки, не реагируют. Упоминавшийся выше опыт Гофмана дает представление об обычной ориентации при таких реакциях присоединения: первоначально возникающий анилинохинон при дальнейшем взаимодействии образует 2,5-дианилиносоединение.

Вероятно, реакция представляет собой нуклеофильное присоединение, как изображено ниже:



Аналогичным образом хинон реагирует и с метиловым или с этиловым спиртами в присутствии хлористого цинка с образованием 2,5-диалкоксихинонов и гидрохинона. 2-Хлор-1,4-бензохинон при взаимодействии с сухим хлористым водородом в эфире дает смесь продуктов, из которой были выделены 2,3-, 2,5- и 2,6-дихлорхиноны. Тиле и Мейзенгеймер (1900) нашли, что хинон не реагирует с заранее полученным цианистым водородом, но при прибавлении к раствору хинона водного раствора цианистого калия и небольшого количества серной кислоты в спирте происходит изменение окраски от коричневой до флуоресцирующей зеленой и образуется 2,3-дицианогидрохинон:



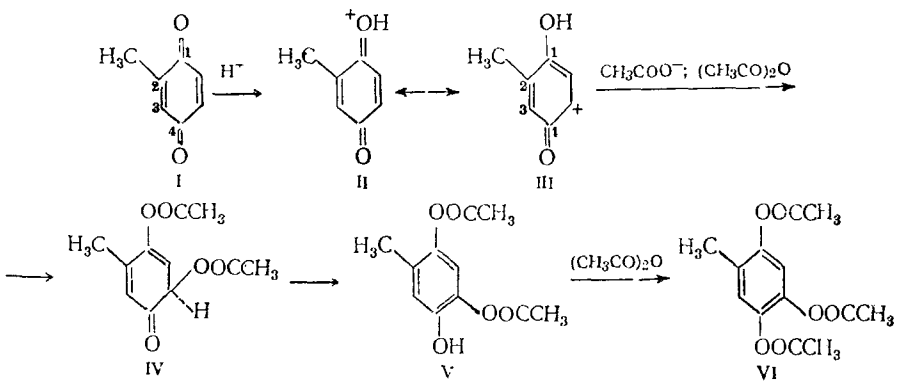
Строение этого вещества установлено путем гидролиза до 3,6-диоксифталимида (разбавленная H_2SO_4, 15 *мин*), а также превращением его в 2,5-диоксибензойную кислоту (20%-ная HCl, продолжительное кипячение).

Реакция Тиле (1898), при которой в присутствии катализаторов серной кислоты или эфирата трехфтористого бора к хинону присоединяется уксусный ангидрид с образованием триацетата триоксинафталина, дает возможность получать оксихиноны. Так из α- и из β-нафто-

хинонов получается один и тот же продукт — триацетат 1,2,4-триоксинафталина (т. пл. 136 °С):

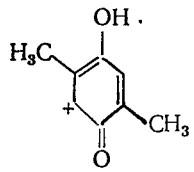
Этот триацетат при щелочном гидролизе и окислении воздухом образует 2-окси-1,4-нафтохинон. Протеканию реакции Тиле с замещенными нафтохинонами препятствует метильная группа в положении 2 *п*-нафтохинона; метильная группа в положении 3 о-нафтохинона реакции не мешает. В бензохиноновом ряду 2-метоксильная и 2-метильная группы направляют вступающую ацетоксигруппу в положение 5. Присоединение уксусного ангидрида к 2,6-диметил-1,4-бензохинону катализируется серной кислотой, но реакция не идет под влиянием эфирата трехфтористого бора; изомер с метильными группами в положениях 2 и 5 более реакционноспособен, поскольку он вступает в реакцию Тиле в присутствии трехфтористого бора, являющегося менее активным катализатором. В случае 2,5- и 2,6-диметокси-1,4-бензохинона, а также 2,6-дихлор- и 2,3,5-триметильного производного реакции не идут даже с серной кислотой в качестве катализатора.

Механизм реакции в случае *п*-толухинона, возможно, заключается в том, что сначала происходит протонирование C_1-карбонильной группы (структура II), образовавшийся карбониевый ион III присоединяет ацетат-ион (соединение IV), после чего происходит ароматизация (V):

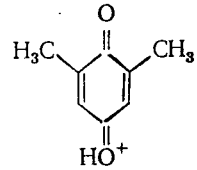


Карбониевый ион III дестабилизован присутствием положительно поляризованного карбонильного углерода рядом с углеродным атомом, несущим заряд, но 2-метильная группа при атоме углерода, сопряженном с карбонильной группой, своим индукционным эффектом понижает поляризацию C_4. 3-Метильная группа не может аналогичным образом способствовать реакции, и этим объясняется образование 2,5-продукта. При протонировании 2,5-диметил-1,4-бензохинона может получаться ион VII, тогда как у менее реакционноспособного 2,6-изомера (VIII) индукционные эффекты обеих метильных групп благоприятствуют протонированию 4-карбонильной группы и соответствующий иону VIII кар-

бониевый ион в данном случае пространственно экранирован метильной группой.



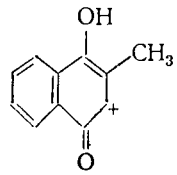
VII



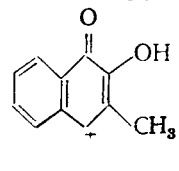
VIII

У 2,5-диметоксианалога соединения VII реакционная способность сильно понижена вследствие стабилизации заряда на метоксильных группах.

2-Метил-1,4-нафтохинон не вступает в реакцию Тиле из-за пространственных затруднений, вызванных метильной группой в ионе IX. В образующемся из 3-метил-1,2-нафтохинона ионе X положение 4 тоже экранировано, но это компенсируется тем, что заряженный углеродный атом удален от поляризованной карбонильной группы:

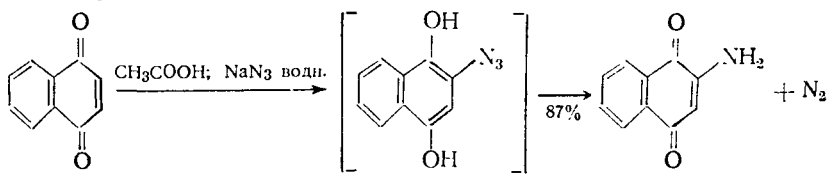


IX

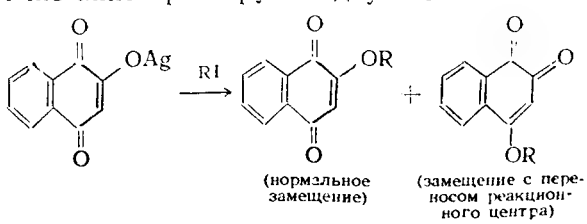


X

1,4-Присоединение к бензо- и нафтохинонам происходит также при действии ряда других реагентов типа HA, в том числе цианистого водорода, меркаптанов, бензолсульфиновой кислоты, бензола в присутствии хлористого алюминия, малонового, циануксусного и ацетоуксусного эфиров. Реактивы Гриньяра реагируют с замещенными и незамещенными хинонами с образованием смеси продуктов 1,4-присоединения, присоединения по карбонильной группе и продуктов восстановления. Особый случай представляет реакция с азотистоводородной кислотой HN_3; здесь первоначальное присоединение сопровождается внутримолекулярным окислением—восстановлением с миграцией водородных атомов гидрохинона к азидной группе, которая претерпевает восстановительное расщепление:

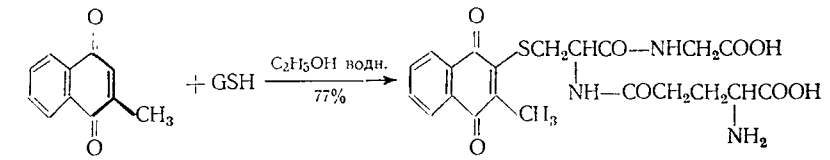


При взаимодействии серебряной соли 2-окси-1,4-нафтохинона с галоидным алкилом вследствие переноса реакционного центра образуется 4-алкокси-1,2-нафтохинон наряду с продуктом нормального замещения (один и тот же анион реагирует в двух возможных направлениях):



Эти изомеры легко удается разделить экстракцией водным раствором бисульфита натрия. Последний растворяет эфир *о*-хинона, образуя с ним неустойчивый продукт присоединения, который затем разлагают кислотой или карбонатом натрия; *п*-хинон реагирует с бисульфитом лишь в незначительной степени. Оксинафтохинон является более сильной кислотой ($pK_к$=4,0), чем уксусная кислота, и легко этерифицируется по методу Фишера. В качестве единственных продуктов реакции образуются наиболее стойкие метиловый и этиловый эфиры *п*-хинона, обладающие свойствами сложных эфиров.

Реакция хинонов с меркаптанами протекает путем присоединения и обратимого окисления — восстановления с образованием тиозамещенных хинонов, причем присоединение происходит во все свободные положения хиноидного кольца. Например, при взаимодействии толухинона с тиогликолевой кислотой $HSCH_2COOH$ получается трехзамещенное производное. Таким же путем к хинонам легко присоединяется и восстановленная форма глутатиона GSH. Продукт реакции представляет собой сопряженную редокс-систему, отличающуюся от глутатиона тем, что вместо сульфгидрильно-дисульфидной системы трипептид связан с хиноидной группировкой, также способной играть роль окислительно-восстановительной системы:

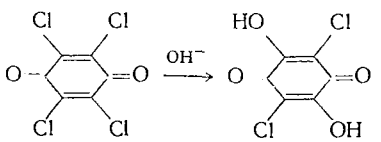


2-метилнафтохинон-1,4 (избыток)

S-(2-метил-1,4-нафтохиноил-3)-глутатион

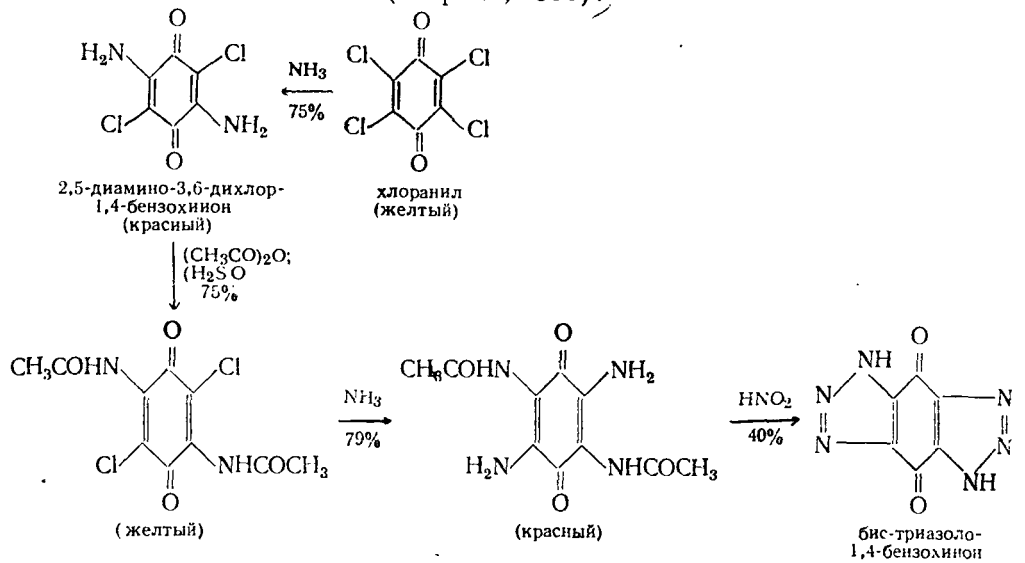
Белки, содержащие свободные сульфгидрильные группы, образуют аналогичные соединения с метилнафтохиноном, о чем свидетельствует появление в ультрафиолетовом спектре характерных полос поглощения, остающихся после повторной очистки путем переосаждения сульфатом аммония.

26.6 Обменные реакции. Примером нуклеофильной реакции обмена может служить поведение тетрахлор-1,4-бензохинона (т. пл. 290 °С). Промышленный способ, по которому тетрахлор-1,4-бензохинон (хлоранил) получается с выходом 60%, заключается в том, что в перемешиваемую смесь фенола и концентрированной соляной кислоты пропускают хлор для образования 2,4,6-трихлорфенола; при последующем прибавлении азотной кислоты происходит окисление и дальнейшее хлорирование. Хлоранил растворяется в водной щелочи, образуя красный раствор, и при подкислении выпадает осадок хлораниловой кислоты.



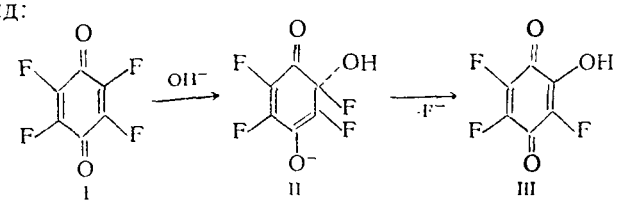
Если в суспензию хлоранила в кипящем этаноле пропускать сухой аммиак, то первоначально желтые кристаллы вскоре превращаются в темно-красные иглы 2,5-диамино-3,6-дихлор-1,4-бензохинона. Два атома галоида в этом веществе не замещаются даже в более жестких условиях, но могут быть заменены после предварительного ацетилирования аминогрупп. Образующийся диацетат тетрааминохинона при обработ-

ке нитритом натрия в уксусной кислоте дает мононатриевую соль бис-триазоло-1,4-бензохинона (Мартин, 1935):



Этот хинон бесцветен (!) и дает желтый куб (лейкосоединение) с щелочным раствором гидросульфита натрия.

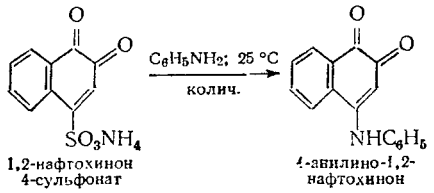
Фторанил (т. пл. 179 °С) был получен с 25%-ным выходом возгонкой хлоранила из его смеси с фтористым кальцием над фтористым калием при 350 °С в атмосфере азота (Валленфельс[1], 1957—1960). Он очень чувствителен к действию гидроксилсодержащих растворителей и вообще реагирует с нуклеофильными реагентами гораздо легче, чем хлоранил. Например, все четыре его атома галоида способны заменяться на аминогруппы. Реакцию с первичными или вторичными аминами можно провести таким образом, что образуется 2,5-диамин, который при взаимодействии с тем же или другим амином превращается в тетраамин. Тетрааминобензохинон удобнее всего получать реакцией фторанила с фталимидом калия и расщеплением образовавшегося продукта гидразином. При нагревании хлоранила с безводным фтористым калием в метаноле раствор остается нейтральным и получается 2,5-дихлор-3,6-диметокси-1,4-бензохинон (с образованием KCl и малодиссоциированного HF). При прибавлении 0,02 н. раствора едкого натра к водно-диоксановой суспензии фторанила I образуется с 50%-ным выходом трифтороксибензохинон III; если же применяется 4н. щелочь, то получается фтораниловая кислота (выход 57%). Эти реакции нуклеофильного замещения, вероятно, протекают через образование анионов II, поскольку в молекуле имеется атом кислорода, который может принять заряд:



Аналогичным образом объясняется легко протекающая реакция замены сульфогруппы в 1,2-нафтохинон-4-сульфонате при его взаимо-

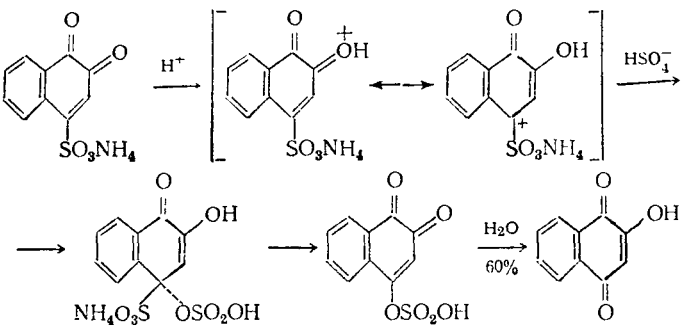
[1] Курт Валленфельс; родился в 1910 г. в Марбурге на Лане (Германия); доктор философии университета в Граце (ученик Солтиса).

действии с водным анилином; при этом образуется 4-анилино-1,2-нафтохинон (красные кристаллы, разл. при 260 °С):



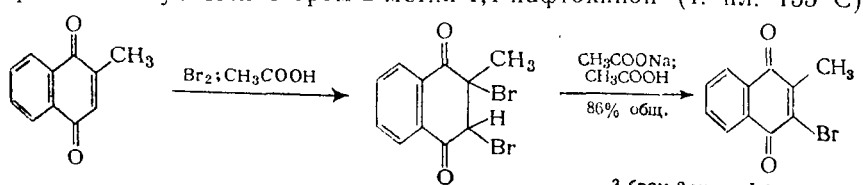
1,2-нафтохинон 4-сульфонат — 4-анилино-1,2-нафтохинон

Превращение же сульфоната в 2-окси-1,4-нафтохинон под действием серной кислоты (при 30 °С), вероятно, начинается с протонирования и протекает через арониевый комплекс:



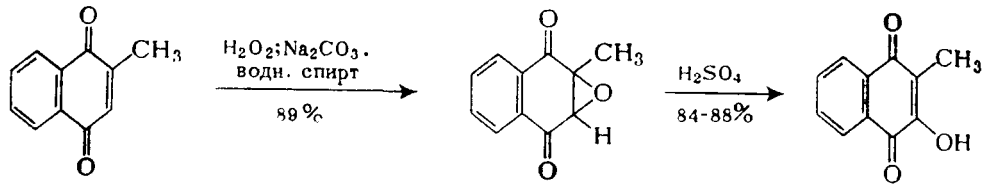
Цианаиил (тетрациан-1,4-бензохинон) нельзя получить при действии цианистого калия на хлоранил, так как реакция останавливается на образовании калиевой соли 2,3-дициан-4,6-дихлоргидрохинона; два других атома галоида в соответствующем хиноне не могут быть заменены на цианогруппы. Валленфельс (1961) синтезировал тетрациан-1,4-гидрохинон из диэтилового эфира 2,5-диметокси-3,6-дибромтерефталевой кислоты и окислил его окислами азота в ярко-желтый труднорастворимый хинон. Этот хинон является сильным окислителем; например, он реагирует с такими растворителями, как этиловый спирт и тетралин, и, по-видимому, является более сильной π-кислотой, чем тетрацианэтилен, поскольку образует более глубоко окрашенные комплексы с ароматическими π-основаниями: с бензолом (глубокий красный), с ксилолом (фиолетовый), с пиреном (сине-зеленый).

26.7 Реакции присоединения по двойной С=С-связи. — 2-Метил-1,4-нафтохинон образует кристаллическое дибромпроизводное (т. пл. 107 °С), от которого легко отщепляется молекула бромистого водорода и получается 3-бром-2-метил-1,4-нафтохинон (т. пл. 155 °С):



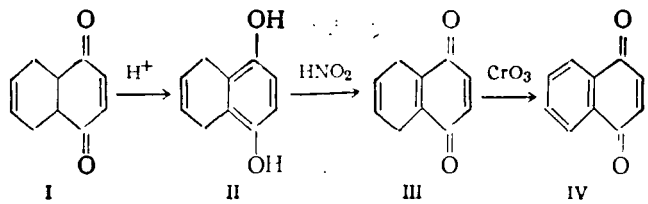
2-метил-1,4-нафтохинон — 2,3-дибромид — 3-бром-2-метил-1,4-нафтохинон

В присутствии оснований в качестве катализаторов 2-метил-1,4-нафтохинон реагирует с перекисью водорода с образованием 2,3-окиси (т. пл. 96 °С). Окисное кольцо в полученном соединении под действием концентрированной серной кислоты на холоду легко раскрывается, и, таким образом, эти две реакции в сумме составляют хороший синтез фтиокола (т. пл. 173 °С; E_0 в спирте = 0,299 *в*):



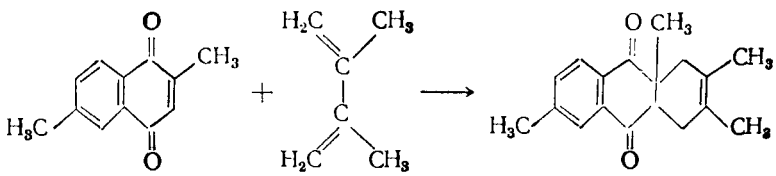
окись 2-метил-1,4-нафтохинона — фтиокол

Реакция *п*-бензохинона с бутадиеном по Дильсу—Альдеру, приводящая к моноаддукту I, уже была описана ранее (см. том I; 5.37); при соответствующей температуре получается с хорошим выходом диаддукт. Моноаддукт I путем енолизации (соединение II) и окисления может быть превращен в α-нафтохинон IV (общий выход 76%):



Диаддукт при окислении воздухом в щелочной среде дает антрахинон.

Если при одном или обоих углеродных атомах этиленовой связи кольца находятся метильные группы, то это не препятствует реакции Дильса-Альдера, но для ее проведения требуется несколько более высокая температура (Селигмен[1], 1934):



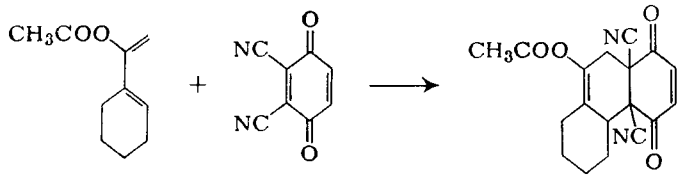
(бесцветный; т. пл. 77 °С)

Аналогичным образом не мешают присоединению и галоидные заместители, причем в ряду β-нафтохинона такое замещение стабилизует чувствительное в других случаях хинонное кольцо (Данн[2], 1937). Так, 3-хлор-1,2-нафтохинон может быть использован для реакции

[1] Арнольд М. Селигмен; родился в 1912 г. в Сент-Джонсбери (штат Вермонт, США); доктор медицины Гарвардского университета.

[2] Джесс Т. Данн; родилась в 1910 г. в Форейкере (штат Оклахома, США); доктор философии Гарвардского университета (ученица Л. Физера).

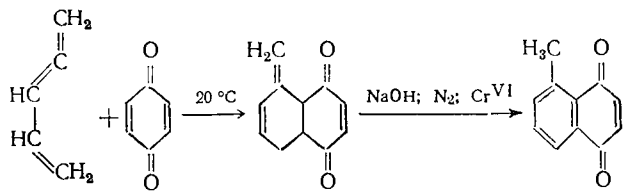
Дильса—Альдера, тогда как незамещенный 1,2-нафтохинон в этих условиях разрушается. Электроноакцепторные свойства атома галоида компенсируют вызываемое им пространственное затруднение реакции присоединения. В 2,3-дициан-1,4-бензохиноне сильно электроноакцепторные заместители настолько повышают диенофильность смежной с ними двойной связи, что диен 1′-ацетоксивинилциклогексен I присоединяется исключительно к дизамещенной ендионной системе хинона II с образованием аддукта III (Анселл, 1960):



I II III

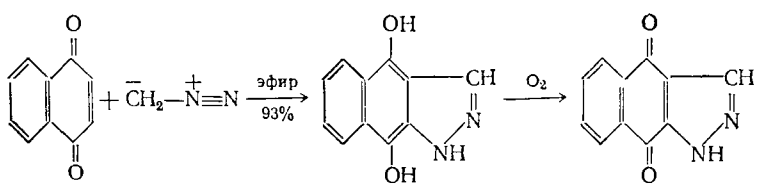
Как π-кислота дицианбензохинон, вероятно, занимает промежуточное положение между *n*-бензохиноном и тетрацианэтиленом.

В новом синтезе 5-метил-1,4-нафтохинона исходными веществами служат бензохинон и легко доступное алленовое соединение 1,2,4-пентатриен (Джонс, 1960):



Другие примеры синтетического применения реакции Дильса—Альдера к хинонам уже были приведены ранее (см. 15.35).

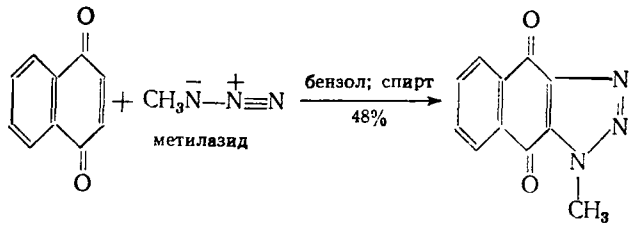
Хиноны способны присоединять ненасыщенные азотистые соединения типа диазоалканов и арилазидов. При реакции диазометана с α-нафтохиноном образуется производное гидрохинона (растворимое в щелочи), которое при перекристаллизации окисляется кислородом воздуха до соответствующего хинона (М. Физер, 1931):



нафтиндазол-4,9-хинон

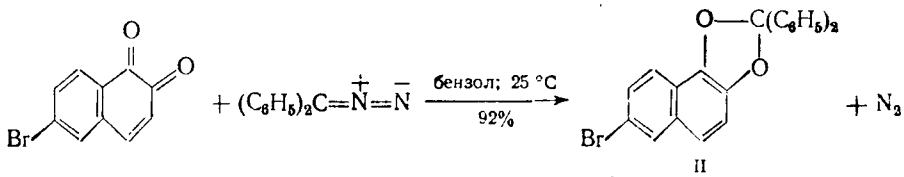
Конечный продукт, линейный нафтиндазол-4,9-хинон (т. пл. 349 °С; E_0 в спирте = 0,154 *в*), имеет практически такой же потенциал, как антрахинон, откуда следует, что гетероциклическое пиразольное кольцо по своей ароматичности сравнимо с бензольным кольцом. Аналогичные реакции присоединения протекают при действии фенилазида

и метилазида и приводят к другим аналогам антрахинона, получающимся либо в окисленной, либо в восстановленной форме:



1-метилнафтотриазол-4,9-хинон (т. пл. 250 °С, E_0 в спирте=0,256 *в*)

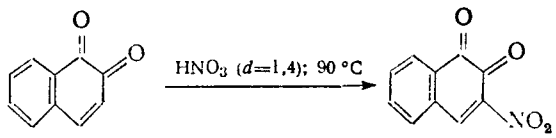
Дифенилдиазометан, приготовленный окислением гидразона бензофенона окисью ртути в петролейном эфире, присоединяется к α-нафтохинону сходным образом с образованием замещенного гидрохинона. Иначе реагируют с дифенилдиазометаном *о*-хиноны, например, 6-бром-1,2-нафтохинон I (оранжево-красные кристаллы, разл. при 168 °С), выделяется азот, и хинон превращается в эфир соответствующего гидрохинона II (Хартуэлл[1], 1935):



II
(бесцветные кристаллы, т. пл. 151 °С)

По-видимому, реакционноспособным промежуточным соединением здесь является дифенилкарбен.

26.8 Реакции замещения. — Вследствие высокой реакционной способности хинонов реакции замещения в ароматическое ядро возможны для них лишь в редких случаях. Особый интерес представляет нитрование 1,2-нафтохинона, причем получается 3-нитро-1,2-нафтохинон, представляющий собой красное кристаллическое вещество, плавящееся при 158 °С:

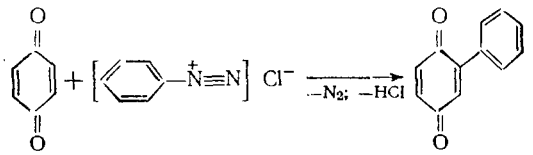


Эта реакция важна потому, что исходный хинон не удается очистить перекристаллизацией без частичного разложения, а в водных растворах соляной или серной кислот он превращается в зависимости от концентрации кислоты в продукты димеризации или гидратации. 1,2-Нафтохинон способен также бромироваться в положение 3 (выход 67%). В ряду *п*-хинонов вместо замещения происходит присоединение галоида.

Арилирование *п*-бензохинона хлористым фенилдиазонием в водно-спиртовом растворе, слабо подкисленном уксусной кислотой, было про-

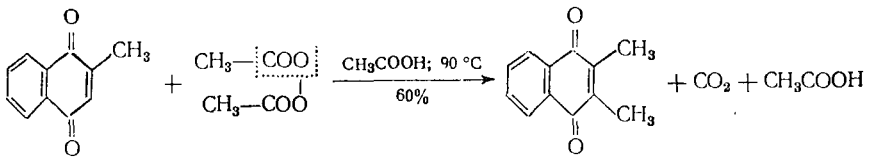
[1] Джонатан Л. Хартуэлл; родился в 1906 г. в Бостоне (США); доктор философии Гарвардского университета (ученик Л. Физера).

ведено еще до того, как Меервейн показал общий характер этой реакции (см. 21.28). В результате этого свободнорадикального арилирования последовательно образуются 2-фенил-1,4-бензохинон (т. пл. 114 °С: E_0 в спирте = 0,694 *в*), 2,5-дифенил- и трифенилхиноны:



2-фенил-1,4-бензохинон

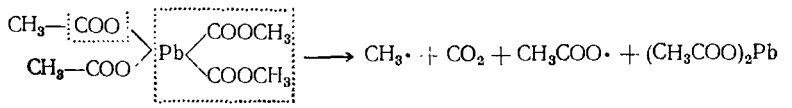
Другой реакцией, по-видимому, также протекающей по свободнорадикальному механизму, является алкилирование хинонного кольца перекисями ацилов или тетраацилатами свинца (М. Физер и др., 1942). Если раствор 2-метил-1,4-нафтохинона в уксусной кислоте нагревать с перекисью ацетила, взятой в количестве немного более 1 *экв*, или с 3—4 *экв* тетраацетата свинца, то происходит энергичная реакция с выделением газа, и исходное вещество превращается в 2,3-диметилнафтохинон (т. пл. 127 °С):



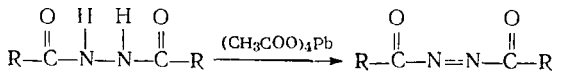
2-метил-1,4-нафтохинон

2,3-диметил-1,4-нафтохинон

Вероятно, при нагревании раствора перекись ацетила разлагается с выделением двуокиси углерода и образованием метильного и ацетатного радикалов; последний играет роль акцептора, принимающего атом водорода от хинонного кольца, тогда как метильный радикал вступает в освободившееся положение. В качестве побочных продуктов образуются соединения следующих типов: RCOOH, RH, RR, $ROCOCH_3$, ROH и ROCOR. Тетраацетат свинца, вероятно, в значительной части разлагается на те же реакционноспособные частицы:

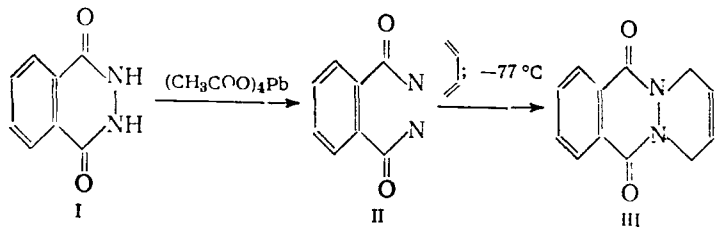


26.8а Диазахиноны. — Клемент обнаружил (1960, 1962), что диацилдинимиды (представляющие собой интенсивно окрашенные вещества) можно удобно получать окислением диацилгидразинов тетраацетатом свинца:



Тогда автор попытался окислить тетраацетатом свинца фталгидразид I в ацетонитриле при 0 °С и получил зеленый раствор, из которого быстро выпадало твердое бесцветное вещество неизвестного строения. Появление зеленого окрашивания в процессе этой реакции обусловлено промежуточным образованием диазанафтохинона II, что было доказано проведением окисления в присутствии бутадиена в качестве

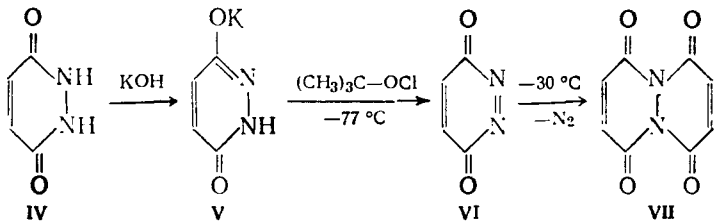
улавливающего реагента и выделением продукта реакции — аддукта III:



I II III

Килн (1962) нашел новый путь синтеза диазахинонов, при помощи которого соединение II удается выделить в виде зеленого кристаллического вещества.

Получение по этому методу 3,6-пиридазиндиона (диазабензохинона) VI проводится следующим образом. Гидразид малеиновой кислоты (IV) превращают в калиевую соль V, которую окисляют *трет*-бутилгипохлоритом в ацетоне при —77 °С. После отфильтровывания хлористого калия получается зеленый раствор диазабензахинона VI.



IV V VI VII

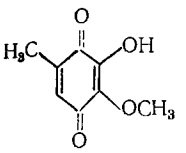
Раствор хинона VI настолько устойчив, что выдерживает хранение в течение ночи при —77 °С. Если же удалить охлаждающую баню, то при температуре около —30 °С он быстро обесцвечивается с выделением азота и образованием желтого тетракетона VII, который, будучи высоконапряженным соединением, легко гидролизуется водой до малеиновой кислоты и ее гидразида. Диазабензохинон VI менее устойчив, чем диазанафтохинон II, и не был получен в кристаллическом состоянии. Из всех известных в настоящее время диенофилов эти диазахиноны являются одними из наиболее реакционноспособных, так как они быстро реагируют с бутадиеном при —77 °С с исчезновением зеленой окраски.

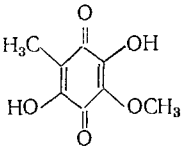
ХИНОНЫ, ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ В ПРИРОДЕ

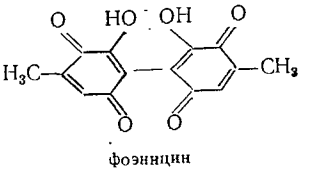
Значительное число природных пигментов, оказавшихся хинонами, было выделено из высших и низших растений, а несколько членов этого ряда было найдено в животных организмах. Некоторые из них являются красителями, другие — регуляторами роста, антибиотиками, катализаторами дыхательных процессов, ингибиторами дыхания. Хотя в дальнейшем будут обсуждаться только бензо-, нафто- и фенантренхиноны, однако известны также природные хиноны и других типов. Так, плесени образуют большое число антрахинонов, а пигменты тлей являются периленхинонами.

26.9 Бензохиноны. — Некоторые плесневые пигменты представляют собой бензохиноны или дибензохиноны (Рейстрик, Оксфорд 1938), например фумигатин (из *Aspergillus fumigatus Fresenius*), коричневые кристаллы, т. пл. 116 °С; спинулозин (из *Penicillium spinulo*

sum Thom), пурпурно-бронзовые кристаллы, т. пл. 203 °С; фоэницин (из *P. phoeniceum* van Beyma), желто-коричневые кристаллы, т. пл. 231 °С:


фумигатин

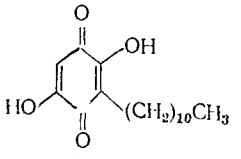

спинулозин

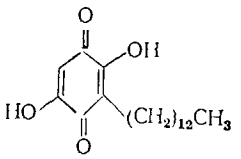

фоэницин

Наряду с фумигатином, из *A. fumigatus* был выделен его гидрохинон, причем условия выделения свидетельствуют о присутствии в растущей плесени обоих веществ; это показывает, что окислительно-восстановительная система фумигатин—гидрохинон фумигатина принимает участие в метаболизме плесени. Спинулозин был получен из фумигатина присоединением уксусного ангидрида по реакции Тиле, гидролизом образующегося тетраацетата и окислением. Фоэницин в низких концентрациях усиливает в 2—3 раза дыхание отмытых непигментированных клеток *Bacillus pyocyaneus,* и его окислительно-восстановительная система может действовать как катализатор дыхания.

2,6-Диметоксихинон (т. пл. 250 °С) был выделен из *Adonis vernalis* L. (Каррер, 1930); он может быть получен с выходом 80% окислением триметилового эфира пирогаллола азотной кислотой. Толухинон, этилхинон и метоксихинон были выделены из мучного жука (Александер, Тодд, Локонти). В выделениях уругвайского паука *Gonyleptide* содержится обладающий антибиотическими свойствами пигмент (Истебл), представляющий собой смесь 2,3-диметилхинона I, 2,5-диметилхинона II и 2,3,5-триметилхинона III (Л. Физер, Ардао, 1955). Для разделения 115 *мг* пигмента обработали бутадиеном, затем восстановили гидросульфитом, и гидрохиноны соединений II и III извлекли щелочью из эфирного раствора, в котором остался аддукт хинона I. Из смеси II и III после реакции Тиле (в присутствии BF_3) был отогнан с паром хинон III, а из остатка выделен продукт реакции Тиле из хинона II. Среди природных хинонов встречаются также оксибензохиноны с высшими алкильными группами. В ягодах индийского кустарника *Embelia ribes,* которые ценятся в Индии за их антигельминтные и антибиотические свойства, найден эмбелин (оранжево-желтые кристаллы, т. пл. 142 °С). Сопутствующий ему вилангин, который лучше всего выделяется при экстракции диоксаном, представляет собой замещенный метилен-бис-бензохинон. Он был получен синтетически Венкатесварлу (1961) путем конденсации эмбелина с формальдегидом в уксусной кислоте.

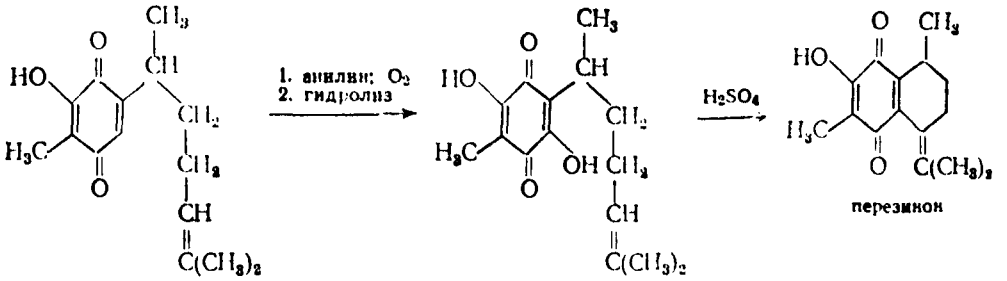
В *Rapanea Maximowiczii* и *Oxalis purpurata* Jacq. содержится высший гомолог эмбелина — рапанон (оранжево-желтые кристаллы; т. пл. 140 °С), отличающийся от эмбелина наличием двух дополнительных метиленовых групп в алкильной цепи.


эмбелин


рапанон

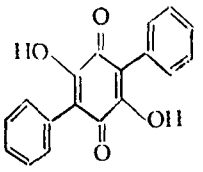
Оба соединения были синтезированы путем перекисного алкилирования 2,5-диоксихинона. Сам *n*-бензохинон был выделен из двух видов насекомых (Ледерер, 1957). Установлено, что оптически активный антибиотик терреевая кислота представляет собой 2,3-эпокси-5-окси-6-метил-1,4-бензохинон (Шихан, 1958).

Пигмент перезон (оранжевые кристаллы, т. пл. 103 °С; $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$), выделенный из корней различных мексиканских видов *Perezonia* с выходом до 3,6%, представляет собой *n*-бензохинон, содержащий метильную группу, оксигруппу и разветвленную ненасыщенную цепь C_8 (Кёгль[1], 1935). Его молекула построена из трех изопреновых звеньев, и, таким образом, он является хиноном сесквитерпенового ряда. Свободное положение в хиноидном кольце может быть гидроксилировано путем образования анилинового производного и его последующего гидролиза; образующееся оксисоединение, оксиперезон (т. пл. 130 °С), под влиянием серной кислоты претерпевает дегидратацию, циклизуясь в перезинон (т. пл. 145 °С):

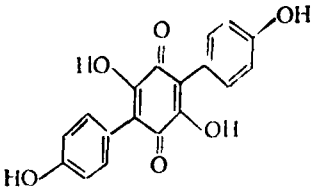


перезон — оксиперезон — перезинон

26.10 Пигменты грибов. — Метаболизм паразитирующих грибов принципиально отличается от метаболизма ассимилирующих растений. Пигменты грибов образуют химически довольно обособленную группу соединений. Полипоровая кислота (коричнево-фиолетовые кристаллы, т. пл. 307 °С; в водном NH_3 дает темно-фиолетовые растворы), для которой расщеплением (Кёгль, 1926) и синтезом (Адамс, 1931) было доказано строение 3,6-диоксипроизводного дифенилхинона, была выделена экстракцией гриба *Polyporus nidulans* Pers., растущего на больных дубах; выход 18% от сухой массы. В результате исследования новозеландской флоры с целью изыскания противораковых средств было обнаружено, что полипоровая кислота обладает этой активностью (Кейн, 1961). Атроментин (бронзовые кристаллы с металлическим блеском, не имеет четкой температуры плавления) содержится в грибах, растущих на стволах старых дубов (Кёгль), и представляет собой диоксипроизводное полипоровой кислоты.



полипоровая кислота



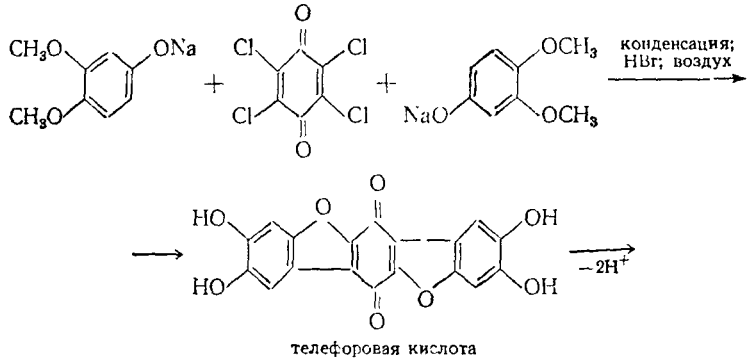
атроментин

Большее количество атроментина получается при экстракции сильно пигментированных грибов, собранных осенью, меньше атроментина

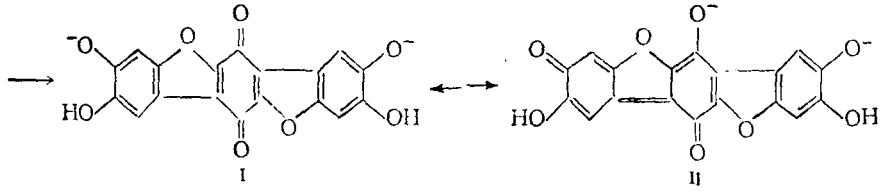
[1] Фриц Кёгль (1897—1960); родился в Мюнхене (Германия); доктор технических наук Мюнхенского университета (ученик Виланда и Г. Фишера); работал в Утрехтском университете (Голландия).

выделяется из поверхностно окрашенных свежих грибов. Последние содержат приблизительно такое же общее количество вещества (2%), как и пигментированные грибы, но основная масса пигмента находится в них в восстановленной, или лейко-форме. Лейкомелон, выделенный Акаги (1941) из черного съедобного гриба, растущего в сосновых лесах Японии, отличается от атроментина тем, что в его молекуле в одном из фенильных ядер в мета-положении имеется еще одна гидроксильная группа. Для недавно выделенного пигмента грибов волюкриспорина установлено строение 2,5-*ди-м*-оксифенил-1,4-бензохинона; гидроксильные группы в хиноннном ядре у него отсутствуют. Все четыре описанных пигмента при перегонке с цинковой пылью дают *п*-терфенил.

Телефоровая кислота была выделена в лаборатории Кёгля в 1930 г. из различных видов грибов *Thelephora*. Строение ее было выяснено лишь тридцать лет спустя Грипенбергом[1] (1960), который выделил этот пигмент с выходом 0,6% путем экстракции ацетоном спорофор *Hydnum suaveolens*. Вещество кристаллизуется из пиридина в темно-фиолетовых кристаллах; оно растворяется в водном аммиаке, давая синие растворы. Структурная формула этого соединения была установлена, исходя из спектральных данных, а также на основании образования *п*-терфенила при перегонке соединения с цинковой пылью, и доказана синтезом из 3,4-диметоксифенола и хлоранила:



телефоровая кислота

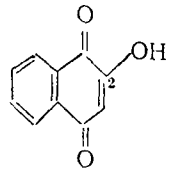


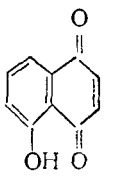
I II

Потенциометрическое титрование гидроокисью тетрабутиламмония в диметилсульфоксиде дает эквивалентный вес (176), соответствующий молекуле с двумя легко ионизующимися атомами водорода, а сравнение кривой титрования с кривыми титрования стандартных веществ показывает, что соединение является лишь немного менее кислым, чем о-нитрофенол. Сильная кислотность телефоровой кислоты обусловлена устойчивостью ее аниона, являющегося резонансным гибридом структур типа I и II. Поглощение телефоровой кислоты соответствует бо́льшей длине волны (λ=450 *ммк*), чем у аналогично замещенных 2,5-дифенил-1,4-хинонов; это вызвано тем, что бензольные кольца удерживаются в плоскости хиионного кольца.

[1] Ярл Грипенберг; родился в 1914 г. в Хельсинки (Финляндия); доктор философии Финляндского технологического института.

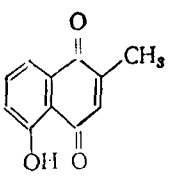
26.11 α-Нафтохиноны. — Желтый пигмент лаусон, содержащийся в листьях культивируемого в Египте тропического кустарника *Lawsonia inermis* (хна), идентичен синтетическому 2-окси-1,4-нафтохинону. Он дает оранжевые выкраски по шерсти и шелку, а паста, приготовленная из растертых листьев хны и катеху, используется для окрашивания волос в красноватый цвет. По преданиям, Магомет красил свою бороду хной. Изомерное 5-оксисоединение — юглон (желто-коричневые кристаллы, т. пл. 154 °С; E_0 в спирте = 0,447 *в*) наряду с гликозидом гидрохинона (1,4,5-триоксинафталина) содержится в кожуре незрелых грецких орехов.

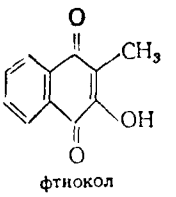

лаусон


юглон

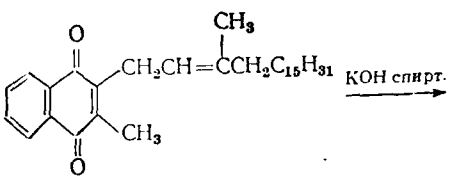
Это бесцветное дигидропроизводное быстро окисляется на воздухе, а образующийся хинон окрашивает кожу (присоединение к активным группам белка). Юглон может быть получен с 15%-ным выходом путем окисления 1,5-диоксинафталина бихроматом калия в водном сернокислотном растворе.

Из природных источников выделены также два монооксипроизводных 2-метил-1,4-нафтохинона. Плюмбагин (желтые кристаллы, т. пл 79 °С), для которого синтезом доказано строение 5-оксипроизводного, известен в чистом виде уже с 1828 г. и является активным началом читы — лекарственного средства, получаемого из различных видов индийских кустарников *Plumbago*. Фтиокол, или 2-окси-3-метил-1,4-нафтохинон (синтез см. 26.7)

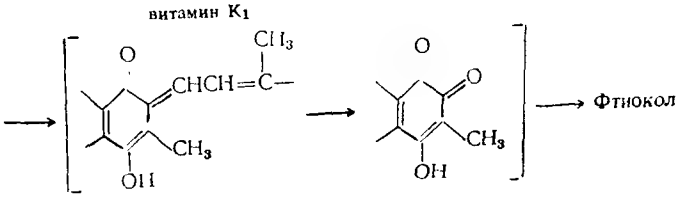

плюмбагин


фтиокол

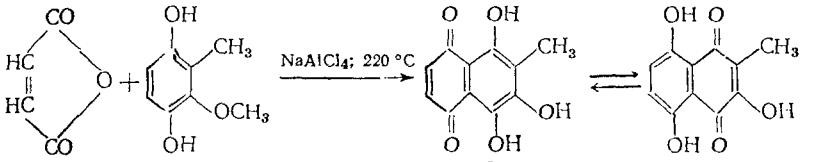
выделен из туберкулезных бацилл человека (*Mycobacterium tuberculosis*), но, вероятно, он образуется в процессе выделения в результате расщепления витамина K_1 при действии спиртового раствора едкого кали:



витамин K_1



Родственные фтиоколу пигменты дросерон и оксидросерон найдены под внешним слоем клубнеобразных наростов на корнях австралийского растения *Drosera whittakeri* (Ренни, 1887). Для оксидросерона (красные кристаллы, т. пл. 193 °С; E_0 в спирте = 0,200 *в*) установлено строение 3, 5, 8-триокси-2-метил-1,4-нафтохинона и осуществлен его синтез путем конденсации малеинового ангидрида с 2-метил-3-метокси-1,4-гидрохиноном (Мак-Бет и Винзор, 1936):



Ia Iб

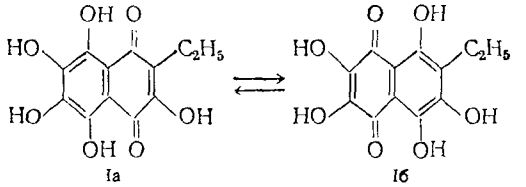
оксидросерон

В процессе конденсации происходит деметилирование. Первичный продукт реакции Ia термодинамически менее устойчив, чем таутомерная форма Iб, так как метильная и гидроксильная группы значительно сильнее понижают потенциал тогда, когда они присоединены к хиноидному кольцу, а не к смежному с ним бензольному ядру. Таким образом, оксидросерону приписывают формулу Iб, которая содержит те же структурные элементы, что и пигменты лаусон, юглон, плюмбагин и фтиокол.

Дросерон (желтые кристаллы, т. пл. 178 °С) не содержит одной из двух гидроксильных групп, имеющихся в бензольном кольце молекулы Iб, он является 3,5-диокси-2-метил-1,4-нафтохиноном (Томпсон, 1949).

26.12 Эхинохром А. — Этот пигмент (красные кристаллы, т. пл. 220 °С, разл.; E_0 в воде при 30 °С = 0,080 *в*) содержится в яйцах морского ежа (10 *мг* в яйце). Как установили Кун и Валленфельс (1939), он является пентаоксихинонным производным β-этил-, но не β-метилнафталина, являющегося основой упомянутых выше растительных пигментов.

Для эхинохрома А возможны две таутомерные *п*-хинонные формы Ia и Iб.



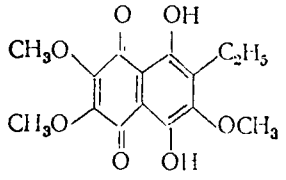
Ia Iб

эхинохром А

Форма Iб с двумя эффективно понижающими потенциал гидроксильными группами в хиноидном ядре, вероятно, имеет потенциал на 25 *мв* ниже, чем форма Ia и, следовательно, преобладает в растворе, составляя 90% равновесной смеси.

При кратковременном взаимодействии диазометана с эхинохромом А получается триметиловый эфир (красные кристаллы, т. пл. 130 °С), в котором две свободные гидроксильные группы занимают α-положения.

Преобладающий таутомер, по-видимому, имеет следующее строение:

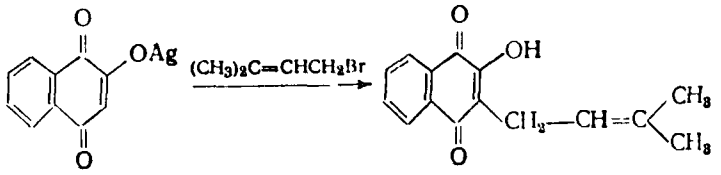


триметиловый эфир эхинохрома А

Реакция его образования заключается в этерификации двух сильнокислых хиноидных гидроксильных групп более устойчивой формы 1б с последующей этерификацией кислого хиноидного гидроксила другой таутомерной формы, содержащейся в меньшем количестве.

Спинахром Е, выделенный из морского ежа (Иосида, 1959), имеет строение 2,3,5,7-тетраокси-1,4-нафтохинона (Томпсон, 1961).

26.13 Лапахол. — Лапахол представляет собой прекрасно кристаллизующееся желтое красящее вещество (т. пл. 140 °С; E_0 в спирте = 0.287 *в*), содержащееся в семенах различных деревьев, в том числе деревьев «лапахо» и «бетабарра», ввезенных когда-то в Соединенные Штаты (в Филадельфию) с западного берега Африки для изготовления высококачественных луков и удилищ. Этот пигмент образует ярко-красную водорастворимую натриевую соль и может быть выделен путем экстракции измельченной древесины холодным 1%-ным раствором карбоната натрия с последующим осаждением и экстракцией эфиром. Выяснение строения и изучение ряда интересных превращений лапахола было начато Хукером[1] в 1889—1896 гг., когда он занимался технологией сахара, и завершено в 1915—1935 гг. после его ухода на пенсию. Хукер установил (1896), что лапахол представляет собой замещенный 2-окси-1,4-нафтохинон, имеющий C_5-изопреноидную боковую цепь в положении 3. Это строение было затем подтверждено синтезом лапахола из серебряной соли 2-окси-1,4-нафтохинона (лаусона) и гидробромида изопрена:

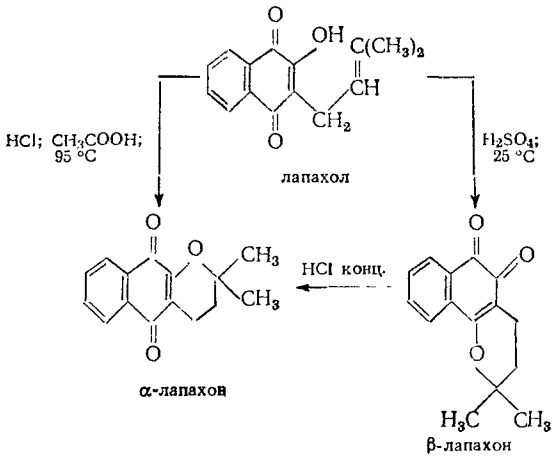


лапахол

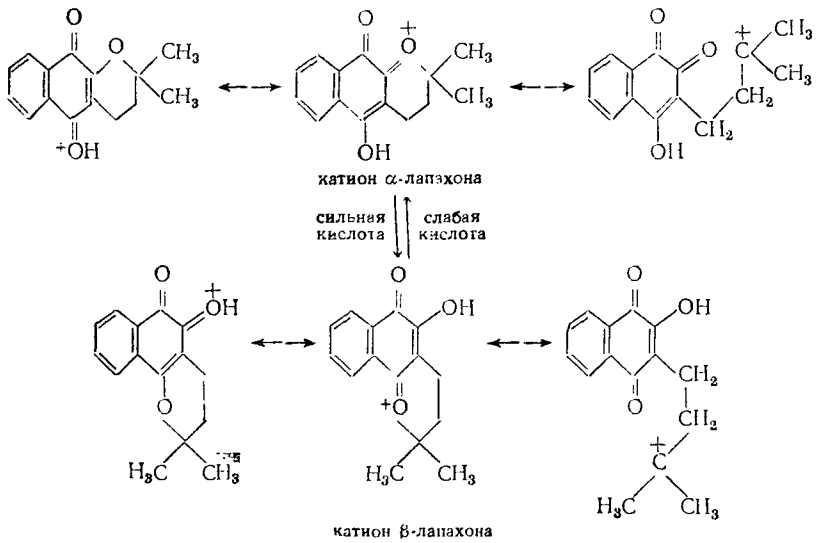
В отличие от насыщенных алкилгалогенидов, которые дают эфиры *о*- и *п*-хинонов, более реакционноспособные аллильные галоидпроизводные образуют также некоторое количество продукта С-алкилирования. Лапахол можно количественно превратить в любое из двух его циклических производных — α-лапахон (желтые кристаллы, т. пл. 117 °С; E_0 в спирте = 0,304 *в*) и β-лапахон (оранжево-красные кристаллы, т. пл. 154 °С; E_0 в спирте = 0,403 *в*). Последний, являясь *о*-хиноном, отличается тем, что обладает более интенсивной окраской, более высоким окислительно-восстановительным потенциалом и растворяется в растворе бисульфита натрия с образованием бесцветного комплекса, из которого может быть регенерирован действием карбоната натрия или минеральной кислоты. Хукер приготовил β-лапахон, выливая рас-

[1] Самюель К. Хукер (1864—1935); родился в Бренчли (графство Кент, Англия), доктор философии Мюнхенского университета (ученик Бамбергера).

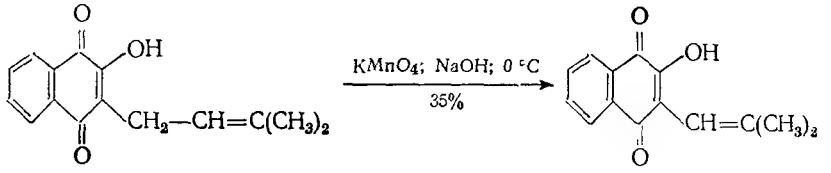
твор лапахола в концентрированной серной кислоте в воду; α-лапахон был получен нагреванием раствора лапахола (2 *г*) в смеси уксусной кислоты (20 *мл*) и концентрированной соляной кислоты (5 *мл*) с последующим постепенным прибавлением воды для осаждения желтого продукта реакции в кристаллическом состоянии. Выходы — количественные, и оба изомера получаются сразу в чистом виде:



Эттлингер (1950) измерил константы ионизации обоих соединений в сильнокислых растворах и нашел, что основность β-лапахона приблизительно на две единицы $pK_к$ выше, чем у α-лапахона. Таким образом, хотя α-изомер является более устойчивым из двух неионизованных хинонов, в случае соответствующих катионов более устойчивым оказывается β-изомер (две *п*-хиноидные резонансные структуры). В концентрированной серной кислоте равновесие сдвинуто в сторону β-катиона, а при быстром разбавлении водой осаждается β-лапахон. В растворе уксусной и соляной кислот ионизация хинона недостаточно велика, и при постепенном прибавлении воды выделяется более устойчивый *п*-хинон, так как равновесие при этом непрерывно смещается в его сторону:



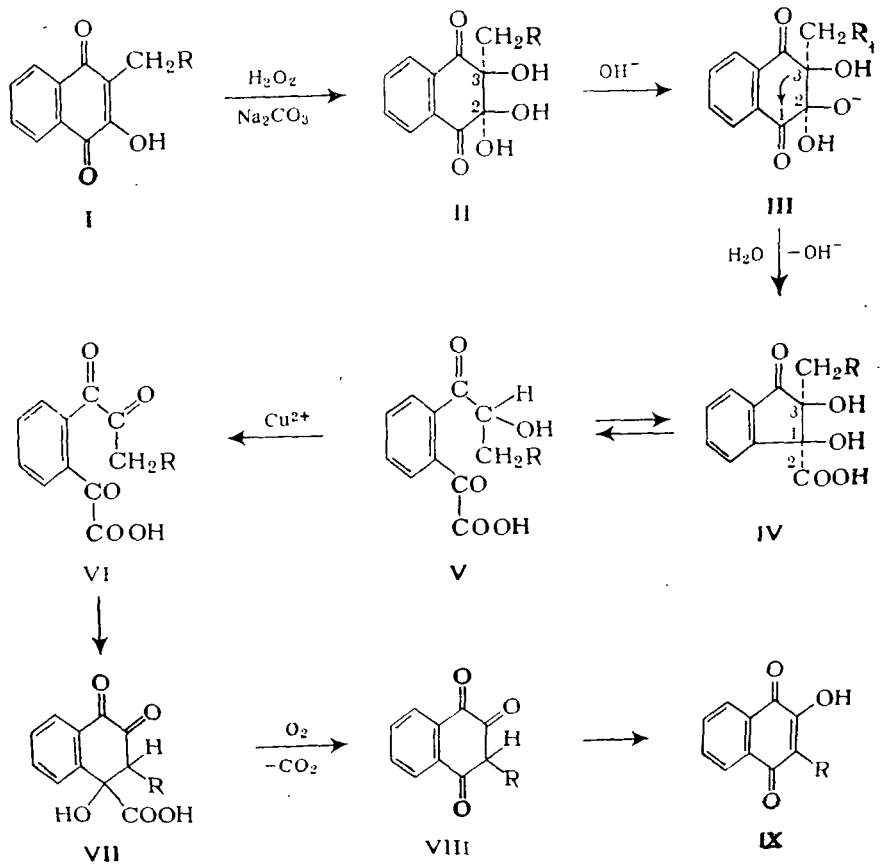
26.14 Окисление по Хукеру. — Хукер изучал действие разбавленного раствора перманганата калия на лапахол при низкой температуре и обнаружил, что при этой реакции двойная связь остается незатронутой, но происходит сокращение боковой цепи на метиленовую группу:



лапахол — 2-окси-3-(β,β-диметилвинил)-1,4-нафтохинон

Продукт окисления окрашен в красный цвет, что объясняется сопряжением двойной связи боковой цепи с хинонным ядром. Реакция Хукера применима к алкильным и β-алкенильным производным оксинафтохинона. В процессе окисления первоначальная красная окраска раствора исчезает, после чего появляется снова; это показывает, что происходит раскрытие, а затем замыкание хинонного кольца, но уже иным путем. Опытами с хинонами с фиксированными заместителями в бензоидном кольце было установлено, что в ходе окисления гидроксильная и алкильная или алкенильная группы меняются местами.

Механизм окисления по Хукеру (см. схему)

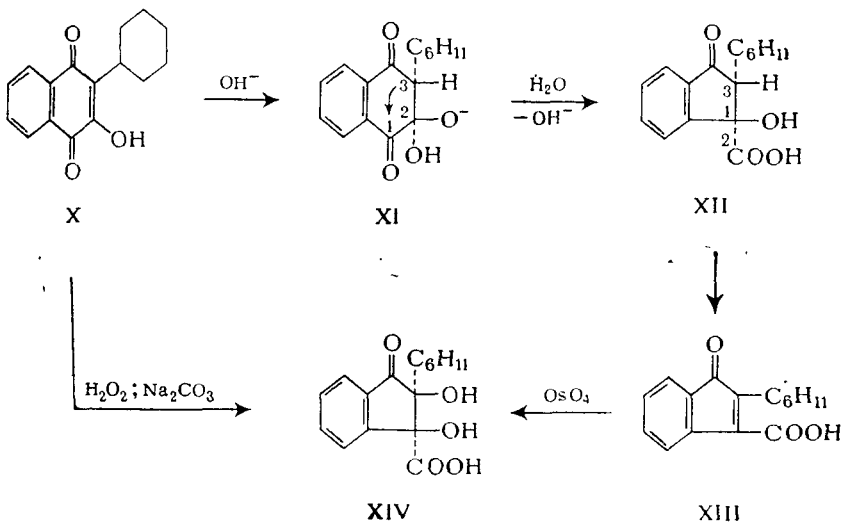


I II III IV V VI VII VIII IX

был выяснен в результате выделения и установления строения бесцветных промежуточных соединений (Л. Физер и М. Физер, 1948). Эти соединения получаются с выходом 85—95% из различных хинонов типа I при действии перекиси водорода в водно-диоксаново-карбонатном растворе. Кристаллическое промежуточное соединение представляет собой диоксиинданонкарбоновую кислоту IV, возникающую, вероятно, в результате гидроксилирования двойной связи хинона с образованием гидрата триона II и последующей перегруппировки (типа бензиловой) его аниона III (см. 25.13).

При окислении сульфатом меди в щелочном растворе инданоновое соединение IV, реагируя в таутомерной кетольной форме V, превращается в трикетокислоту VI, из которой путем альдолизации образуется бициклическая структура VII. Последней стадией, как было показано М. М. Шемякиным[1], Л. А. Щукиной и другими (1951), является окисление α-оксикислоты VII кислородом воздуха до соединения VIII — кетоформы конечного продукта IX.

Были охарактеризованы также гидраты некоторых трионов, сходные по своему строению с соединением II; например, при хлорировании фтиокола в водной суспензии получается аналог соединения II с атомом хлора в качестве второго заместителя при C_2. Конфигурация инданона IV была установлена Бадером[2] (1951) в результате изучения реакции, характерной для пространственно затрудненных 2-окси-3-алкил-1,4-нафтохинонов, например циклогексильного производного X.



X XI XII XIII XIV

Если раствор соединения X в 5%-ной щелочи нагревать на водяной бане, то первоначально красная окраска приблизительно через 27 ч становится желтой и при подкислении выпадает желтый осадок инденонкарбоновой кислоты XIII. Если же реакцию проводят в буферном растворе при pH=9,2, то удается выделить промежуточное соеди-

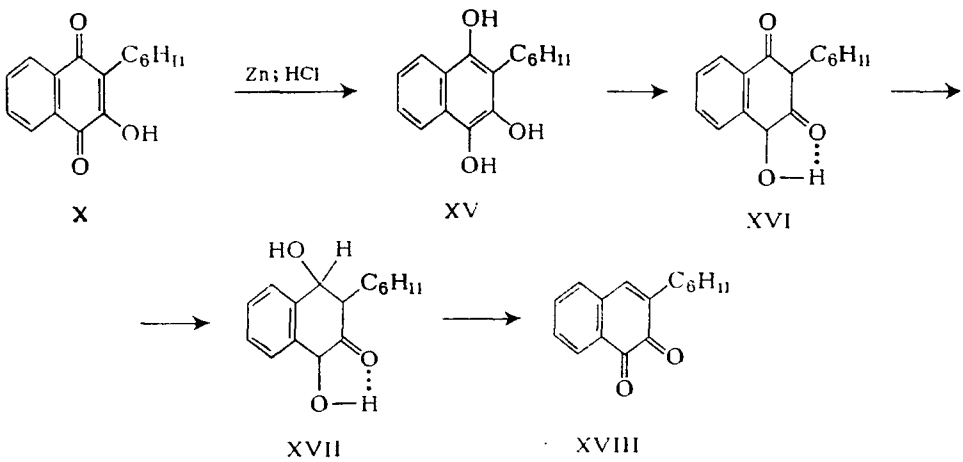
[1] Михаил Михайлович Шемякин; родился в 1908 г. в Москве; доктор химических наук, действительный член АН СССР.

[2] Альфред Г. Бадер; родился в 1924 г. в Вене (Австрия); доктор философии Гарвардского университета (ученик Л. Физера).

ление XII. Этот спирт образуется через анион трионгидрата XI, возникновение которого необходимо для протекания перегруппировки типа бензиловой в инданон XII. Наличие объемистого заместителя способствует сужению кольца, так как пространственное напряжение, имеющееся в плоском анионе хинона, исчезает при превращении в неплоский анион трионгидрата XI. Гидроксилирование инденонкарбоновой кислоты XIII четырехокисью осмия и щелочной перекисью водорода привело к образованию *цис*- и *транс*-диолов, первый из которых — диол XIV оказался идентичным промежуточному продукту окисления соединения X по Хукеру.

Другой характерной реакцией 2-окси-3-циклогексил-1,4-нафтохинона X (а также его аналогов с объемистыми алкильными группами) является восстановление по Клемменсену с последующим окислением кислородом воздуха до оранжевого 3-циклогексил-1,2-нафтохинона XVIII.

Очевидно, взаимное отталкивание копланарных групп в гидрохиноне XV благоприятствует изомеризации в неплоский дикетон XVI, при восстановлении нехелатированной карбонильной группы которого образуется соединение XVII; последующая дегидратация и енолизация приводят к образованию гидрохинона, окисляющегося в циклогексилнафтохинон XVIII.



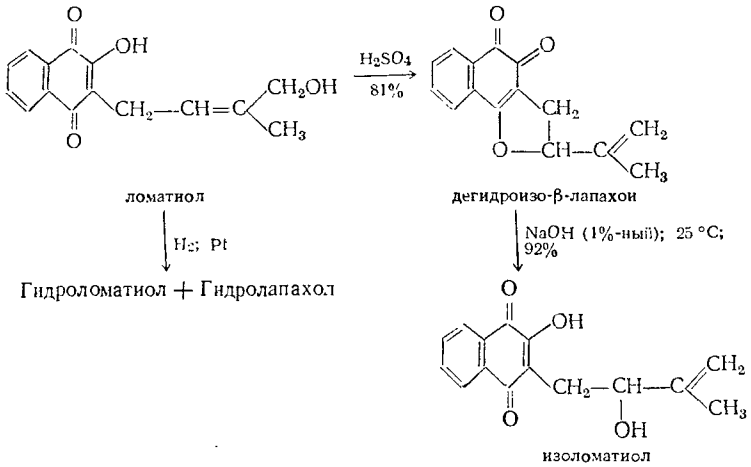
X XV XVI XVII XVIII

26.15 Ломатиол. — Этот пигмент (желтые кристаллы, т. пл. 127 °С; E_0 в спирте = 0,293 *в*), открытый Ренни (1895), содержится в семенах австралийского растения *Lomatia ilicifolia* в виде желтого порошка, окружающего ядро семени.

Как установил Хукер, ломатиол является ω-оксипроизводным лапахола; строение и некоторые реакции этого пигмента изображены ниже.

Продукт циклизации ломатиола под действием серной кислоты представляет собой *о*-хинон (дегидроизо-β-лапахон; красные кристаллы, т. пл. 116 °С), образующийся в результате аллильного сдвига гидроксильной группы, о чем свидетельствует строение оксисоединения изоломатиола (желтые кристаллы, т. пл. 110 °С), получающегося при гидролизе этого циклического продукта

в результате взаимодействия со щелочью:

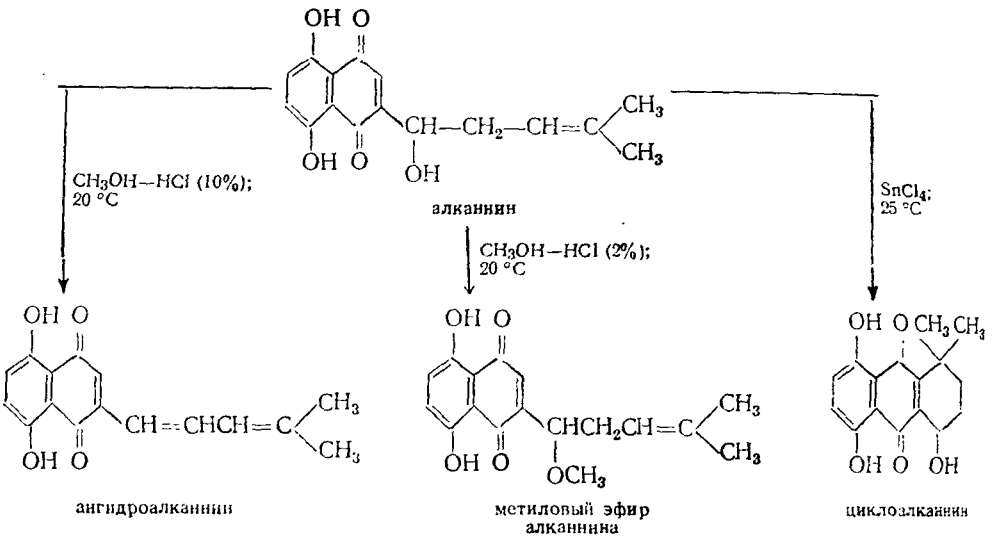


Другим следствием наличия в молекуле аллильной спиртовой группы является то, что при каталитическом гидрировании ломатиола получается не только продукт насыщения двойной связи водородом (гидроломатиол, т. пл. 102 °С), но и гидролапахол (см. схему).

26.16 Алканнин и шиконин. — Темно-красный пигмент алканнин (коричнево-красные кристаллы, т. пл. 148 °С; $[\alpha]_{Cd} = -167$ °С) содержится в виде эфира ангеликовой кислоты в корнях растения *Alkanna tinctoria* и находит некоторое применение как протравной краситель и индикатор. Брокман[1] (1935) установил, что алканнин является производным нафтазарина (5,8-диокси-1,4-нафтохинона), имеющим в качестве заместителя в хинонном кольце ненасыщенную боковую цепь с вторичной спиртовой группой. Эта боковая цепь содержит концевую изопреноидную единицу и напоминает боковые цепи перезона и лапахола. Гидроксильная группа в α-положении боковой цепи реакционноспособна и легко отщепляется при действии 10%-ного метанольного раствора хлористого водорода (при 20 °С) или горячего 2 н. раствора щелочи с образованием диеновой системы (ангидроалканнин; красные кристаллы, т. пл. 155 °С). Эта реакция дегидратации приводит к исчезновению асимметрического центра, обусловливающего оптическую активность природного пигмента. Алкилирование реакционноспособной гидроксильной группы действием 2%-ной метанольной соляной кислоты при 20 °С также сопровождается рацемизацией, причем образуется метиловый эфир алканнина (красно-коричневые кристаллы, т. пл. 105 °С). При циклизации же пигмента под влиянием хлорного олова в бензольном растворе при комнатной температуре (25 °С) гидроксильная группа остается незатронутой и оптическая активность сохраняется.

[1] Ганс Брокман; родился в 1903 г. в Альтклостере (Германия); доктор наук университета в Халле (ученик Абдергальдена и Куна).

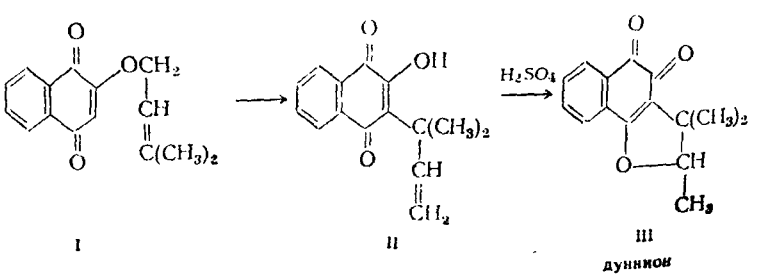
Образующийся циклоалканнин представляет собой красное кристаллическое вещество, т. пл. 80 °С; $[\alpha]_{Cd} = -88$ °С.



В результате сухой перегонки как циклоалканнина, так и исходного пигмента алканнина происходит отщепление метана и воды и образуется 1-метил-5,8-диоксиантрахинон (1-метилхинизарин, т. пл. 247 °С), который для сравнения был синтезирован из диацетата нафтазарина и пиперилена. Продукт гидрирования ангидроалканнина — 3-изогексилнафтазарин (красные кристаллы, т. пл. 98 °С) встречается в природе наряду с алканнином.

Другой красный пигмент — шиконин (т. пл. 147 °С), имеющий такой же состав и такие же свойства, как алканнин, был выделен из корней японского растения шиконе. Брокман установил, что этот пигмент является правовращающим энантиомером алканнина, поскольку он дает оптически неактивный метиловый эфир, идентичный полученному из левовращающего пигмента алканнина.

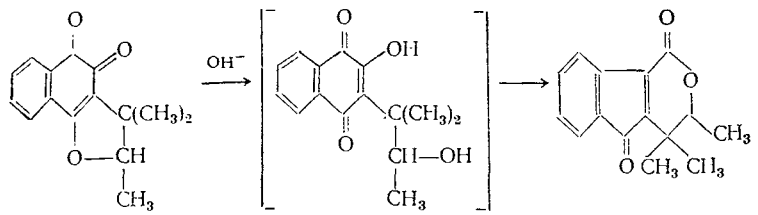
26.17 Дуннион. — Дуннион представляет собой оранжево-красный пигмент (т. пл. 99 °С; $[\alpha]_D = +310°$) и встречается в виде налета на более чем полуметровых листьях растения *Streptocarpus dunnii* Mast. (0,5—2 *г* на лист). Его строение (III) установлено Прайсом и Робинсоном (1939), а синтез рацемического дуниона осуществлен Куком (1948) путем клайзеновской перегруппировки 2-γ,γ-диметилаллилокси-1,4-нафтохинона I и циклизации продукта реакции II:



I II III

дуннион

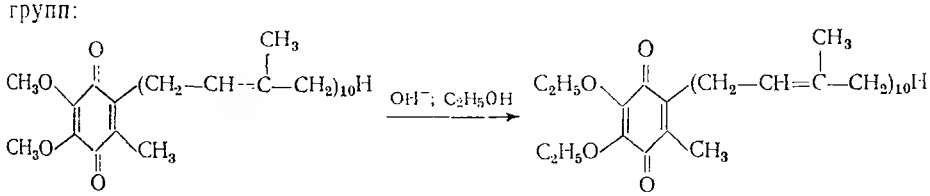
Под действием щелочи дуннион III изомеризуется в аллодуннион V:



III дуннион IV V аллодуннион

Окси-*п*-хинон IV, подобно 2-окси-3-циклогексил-1,4-нафтохинону (см. 26.14), содержит объемистый заместитель и поэтому может образовывать анион тригидрата, подвергающийся бензиловой перегруппировке в оксиинденонкарбоновый предшественник аллодуннионa V.

26.18 Коэнзимы Q. — Коэнзимами Q называют группу родственных хинонов, принимающих участие в электронном переносе при окислительном фосфорилировании. Они являются 2,3-диметокси-5-метилбензохинонами с боковой цепью, построенной из различного числа изопреновых единиц, и обозначаются как коэнзимы Q_6, Q_7, Q_8, Q_9 и Q_{10}. Выделение этих соединений было независимо осуществлено в 1955—1957 гг. Лестером, Крейном и Хейтефи (из митохондрий быка) и Мортоном[1] с сотрудниками. В работе по выяснению строения и синтезу этих соединений принимали участие группы Фолькерса (фирма «Мерк») и Айлера (фирма «Гофман-Ла Рош»). Значительные недоразумения возникли вследствие способности простых эфиров оксихинонов, подобно сложным эфирам, гидролизоваться щелочами (см. 26.5), так как омыление сырого экстракта спиртовым раствором едкого кали сопровождалось переэтерификацией одной или обеих метоксильных групп:



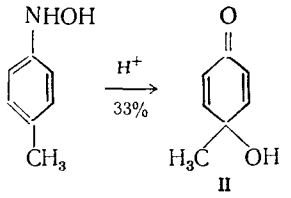
коэнзим Q_{10}

Английские и швейцарские исследователи использовали для обозначения всей группы в целом и для коэнзима Q_{10} название юбихинон (англ. ubiquitous — вездесущий); из 750 *кг* свиных сердец они выделили 37 *г* чистого коэнзима Q_{10} (т. пл. 50 °С). Коэнзимы Q обнаружены во многих видах животных, растений и микроорганизмов, но они не повсеместно распространены. Обычно организмы, в которых отсутствуют коэнзимы Q (например, туберкулезные бациллы), содержат структурно сходный с ними витамин К.

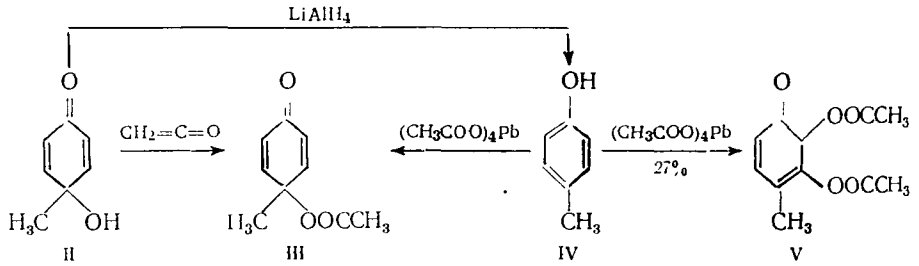
26.19 Аренопы. — Бамбергер (1901) нашел, что в контролируемых условиях кислотного катализа *п*-толилгидроксиламин I может перегруппировываться в диенон II, так называемый *п*-толилхинол (т. пл. 77 °С). Современная методика получения этого соединения за-

[1] Ричард Алан Мортон; родился в 1889 г. в Ливерпуле (Англия); доктор наук Ливерпульского университета (ученик Бейли и Хейльброна).

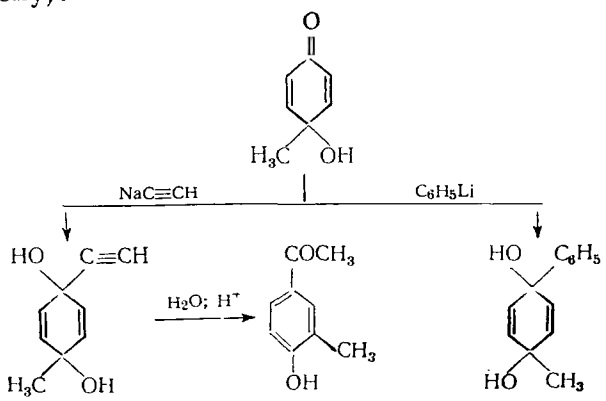
ключается в том, что *п*-толилгидроксиламин прибавляют к частично замерзшей разбавленной серной кислоте и реакционную смесь встряхивают, пока она не нагреется до комнатной температуры; образуется сложная смесь веществ, из которой *п*-хинол II выделяют хроматографированием:



Предполагается, что при этой реакции происходит анионотропная внутримолекулярная перегруппировка (Хьюз и Инголд, 1951). Бамбергер получил также *п*-хинол II окислением *п*-крезола надкислотой в нейтральной среде (1903). Обширные исследования Вёссели[1] (1950—1960) показали, что при окислении фенолов тетраацетатом свинца получаются ацетаты *о*- и *п*-хинолов. Так, при окислении *п*-крезола IV образуется с 27%-ным выходом диацетат *о*-хинола V (т. пл. 142 °С) и небольшое количество ацетата *п*-хинола III (т. пл. 40 °С); легче всего этот ацетат получается при реакции с кетеном:

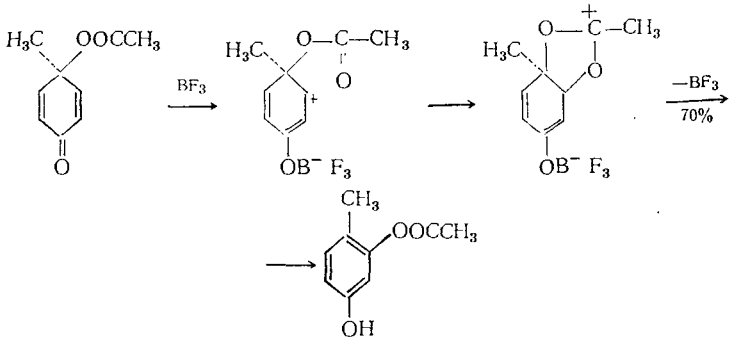


Третичная гидроксильная группа *п*-толухинола является аллильной и поэтому способна ацилироваться, например, 3,5-динитробензоилхлоридом в пиридине. Хинол способен также вступать и в другие реакции (см. схему):



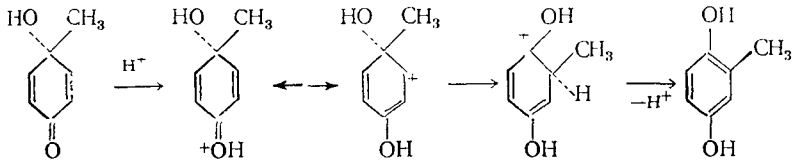
[1] Фридрих Вёссели; родился в 1897 г. в Кирхберге (Ваграм, Австрия); доктор философии Венского университета (ученик Франке).

Гудвин[1] и Виткоп[2] (1957), изучавшие изображенные превращения, считают, что перегруппировка ацетата *п*-толухинола в 2-ацетат-2,4-диокситолуол (реакция 1) в условиях реакции Тиле протекает путем циклизации промежуточного ариниевого иона:



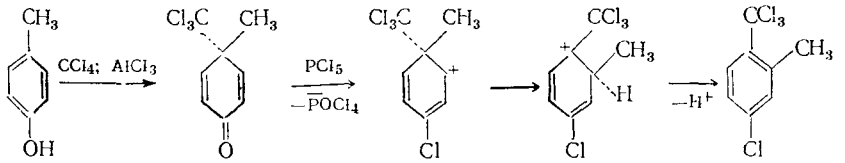
(1)

Катализируемая кислотами перегруппировка свободного *п*-хинола в *п*-толугидрохинон (реакция 2) объясняется тем, что происходит 1,2-сдвиг метильной группы в ариниевом ионе, аналогичном тем ионам, образование которых предполагается при изомеризации ксилолов (см. 18.8):



(2)

Диенон, используемый в реакции 3, был получен Цинке (1901) с высоким выходом при взаимодействии *п*-крезола с четыреххлористым углеродом в присутствии хлористого алюминия. Превращение этого диенона в 2-трихлорметил-5-хлортолуол при взаимодействии с пятихлористым фосфором было описано Ауверсом (1912); течение этой реакции объясняется аналогичным 1,2-сдвигом метильной группы:



(3)

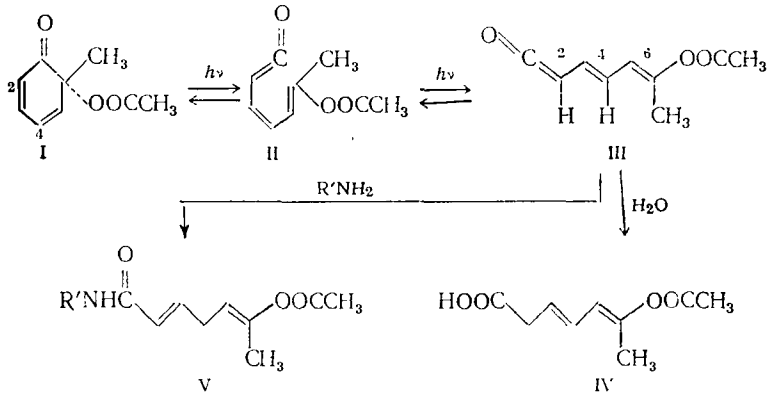
Поскольку диенон, используемый в реакции 3, а также родственные ему диеноны, получающиеся при реакции Реймера—Тимана (см. 25.6) и при аллилировании по Клайзену (см. 22.23), по своему строению и свойствам аналогичны *п*-хинолам, мы предлагаем для соединений всех этих четырех классов название аренопы. Аренон (*о*- или *п*-) является диеноном, способным образовываться из ароматического оксисоединения или превращаться в него.

Интересной реакцией *о*-аренонов является фотохимическое расщепление их кольца (Бартон, 1960). При облучении 6-ацетокси-6-метилцик-

[1] Сидней Гудвин; родился в 1925 г. в Сан-Франциско (США); доктор философии Гарвардского университета (ученик Л. Физера).

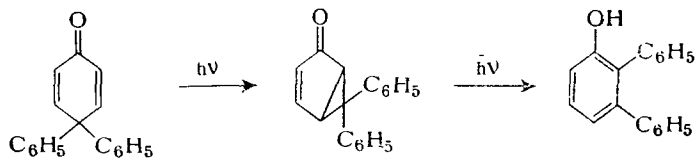
[2] Бернард Виткоп; родился в 1917 г. в Фрейбурге (Германия); доктор философии Мюнхенского университета (ученик Виланда).

логексадиенона I в эфире, насыщенном водой в качестве нуклеофильного реагента, получается с выходом 79% несопряженная диеновая кислота IV. Имеющиеся данные указывают, что кольцо раскрывается с образованием *цис*-кетена II, перегруппировывающегося затем в *транс*-кетен III, который в свою очередь реагирует с нуклеофильным реагентом, образуя продукт IV (т. пл. 87 °С; $\lambda_{макс.}=235$ *ммк*):



Ареноны с двумя ацетоксильными группами при C_6 дают ранее неизвестные диацетаты кетенов; аналогично ведут себя и ареноны, имеющие, кроме того, метильную группу при C_4. Применение более сильно нуклеофильного анилина может привести к образованию амида несопряженной кислоты IV ($\lambda_{макс.}=238$ *ммк*) или вызвать изомеризацию в сопряженный амид V ($\lambda_{макс.}=245$ *ммк*); применение циклогексиламина способствует образованию изомеризованного продукта. Иное поведение наблюдалось только в случае аренона из мезитола (2,4,6-триметилфенола). Здесь в присутствии циклогексиламина расщепление протекало нормально, с образованием несопряженного амида (выход 84%), но в присутствии воды или анилина главной реакцией являлась ароматизация в 3-ацетоксимезитол, получающийся путем 1,2-сдвига ацетоксильной группы по механизму, аналогичному изображенному выше для реакции 1. Из рассмотрения формулы *транс*-кетена III следует, что введение метильных групп в положении 2 и 4 приведет к появлению двух дестабилизующих 1:3-взаимодействий с одной из двух групп при C_6 (конфигурация неизвестна). В результате подавления прямой реакции увеличивается скорость обратной реакции, и аренон претерпевает значительно медленнее протекающую ароматизацию.

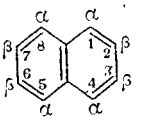
Циммерман обнаружил (1961), что 4,4-дифенилциклогексадиен-2,5-он-1 при облучении его раствора в водном диоксане при 25 °С перегруппировывается через циклопропановое производное в 2,3-дифенилфенол:



Глава 27*

НАФТАЛИН

27.1 **Ориентация производных.** — Нафталин (т. пл. 80 °С) является главной составной частью каменноугольной смолы. Он



служит сырьем для получения фталевой и антраниловой кислот, которые в свою очередь являются промежуточными продуктами в производстве индиго, индантрена и трифенилметановых красителей, а также ряда полупродуктов в производстве азокрасителей. Применение нафталина в качестве средства, отпугивающего моль, и инсектицида, значительно сократилось из-за появления более эффективных средств — производных *п*-дихлорбензола. Жидкие гидрированные производные нафталина, такие, как 1,2,3,4-тетрагидронафталин (тетралин) и декагидропроизводное (декалин), используются в качестве моторного топлива, смазочных масел и растворителей.

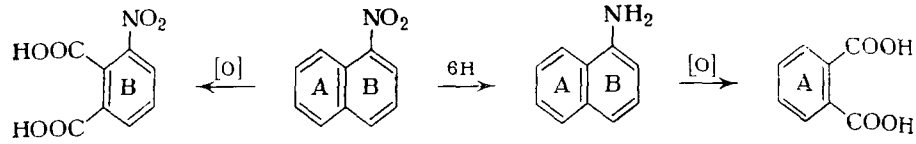
Монозамещенные производные нафталина обычно обозначают приставкой α- или β-; положение групп в полизамещенных производных отмечают цифрами.

Для нафталина возможно существование 10 изомеров двузамещенных; для диоксипроизводных известны все десять изомеров. 1,8-Производные нафталина называют *пери*-производными (греч. peri — близкий), а 2,6-производные — *амфи*-производными (греч. amph — с двух сторон). Строение простых производных нафталина было установлено путем окисления их до фталевой кислоты или замещенных фталевых кислот.

Присутствие нитрогруппы стабилизует ароматическое кольцо, с которым она связана, и поэтому при окислении α-нитронафталина расщепляется незамещенное кольцо А и получается 3-нитрофталевая кислота. Если α-нитронафталин восстановить, то замещенное кольцо В ста-

* Перевод В. С. Володиной.

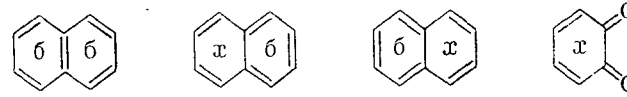
новится более лабильным и окисление α-нафтиламина дает фталевую кислоту:



Эта последовательность реакций доказывает, что нафталин содержит два связанных (конденсированных) бензольных кольца, так как каждое кольцо при расщеплении дает продукт с углеродными атомами, замещенными в орто-положении. Такое строение нафталина было предсказано в 1866 г. Эрленмейером[1] и доказано в 1868 г. Гребе, который использовал указанный выше принцип в приложении к более сложной последовательности реакций, включающих хлорированные хиноны.

Строение таких соединений, как β-нафтол или β-этилнафталин, которые при окислении в жестких условиях дают фталевую кислоту, было установлено путем сопоставления их с другими производными нафталина, расщепление которых протекает однозначно. β-Этилнафталин получается восстановлением по Клемменсену ацетилнафталина. Его β-строение было установлено окислением до тримеллитовой (бензол-1,2,4-трикарбоновой) кислоты. Строение β-нафтола может быть доказано превращением его в β-нафтиламин и β-нафтойную кислоту, которая при окислении дает ту же 1,2,4-кислоту.

27.2 Расположение связей. — Для нафталина возможны три резонансные структуры — одна с симметричным (I) и две эквивалентные структуры с несимметричным расположением связей — (II и IIa):



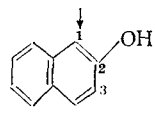
I II IIa III

В структурах с несимметричным расположением связей одно из двух колец обладает хиноидным характером (x), потому что двойные связи в нем расположены так же, как и в *о*-бензохиноне. Кольца, которые соответственно обычной формуле бензола по Кекуле содержат три двойные связи, в отличие от хиноидных колец, содержащих две двойные связи, обозначаются как обычные бензоидные кольца (б). В 1927 г. Фрис установил, что хиноидные системы более активны или менее устойчивы, чем бензоидные, и сформулировал обобщение, известное как правило Фриса, гласящее, что наиболее устойчивой формой многоядерного углеводорода является такая, которая содержит максимальное количество бензоидных колец с тремя двойными связями. На основании этого правила можно предполагать, что для нафталина симметричная структура, состоящая из двух нормальных колец Кекуле, должна быть более устойчива, чем несимметричная хиноидная структура.

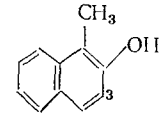
Некоторые особенности реакций β-нафтола и β-нафтиламина можно объяснить только исходя из симметричной формулы. Резкое разли-

[1] Эмиль Эрленмейер (1864—1921); родился в Гейдельберге (Германия); доктор философии Геттингенского университета; работал в Страсбургском и Берлинском университетах. Лит.: Ber., **54A**, 107 (1921).

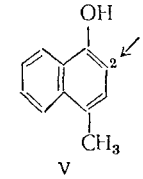
чие двух орто-положений по отношению к функциональной группе у этих соединений было отмечено еще Марквальдом (1893) и изучалось Цинке[1], Фрисом и др. В то время как углеродный атом 1 проявляет свойства, обычные для орто-положения амина или фенола, углерод 3 этих свойства не имеет. Так, в реакции с диазотированным амином в щелочной среде β-нафтол III сочетается исключительно в положение 1, но не в положение 3. Отсутствие реакционной способности у углерода в положении 3 особенно отчетливо выражено у 1-метил-2-нафтола IV, который вовсе не вступает в реакции диазосочетания. Вероятность того, что эта неспособность к реакциям обусловливается вообще инертностью β-положения нафталинового ядра опровергается тем обстоятельством, что 4-метил-1-нафтол V сочетается именно в β-положение 2.



III



(инертен)
IV



V

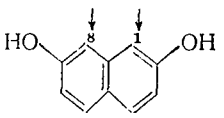
Таким образом, поведение 1-метил-2-нафтола является аномальным и, следовательно, одно из двух положений, соседних с углеродным атомом, связанным с гидроксильной группой, не имеет свойств, характерных для обычного орто-положения. Объяснение этого отклонения можно вывести из сравнения нафтола с алифатическими енолами, содержащими группировку —CH=C(OH)—, которые, сочетаясь с диазотированными аминами, образуют азосоединения —C(N=NAr)=C(OH)—, в то время как спирты, содержащие группировку —CH_2—CH(OH)—, в эту реакцию не вступают. Очевидно, диазогруппа может атаковать атом углерода, связанный с гидроксилированным углеродным атомом двойной связью, и не атакует атом углерода, связанный ординарной связью. Это показывает, что в β-нафтоле атомы углерода в положении 1 и 2 связаны двойной связью, а в положении 2 и 3 — ординарной. Следовательно, положение 1 является нормальным орто-положением, так как содержит енольную группировку —CH=C(OH)—, в отличие от аномального положения 3 с неенольной группировкой $=C(OH)-\overset{3}{C}H=$. Сочетание в пара-положение, как это имеет место, например, в случае α-нафтола, можно рассматривать как атаку на конце диенольной системы —CH=CH—CH=C(OH)—.

Приведенные факты показывают, что связи в нафталиновом ядре не так подвижны, как в ядре бензола, что они относительно более фиксированы, по крайней мере, в той части молекулы, в которой происходит замещение. Изучение свойств соединений с гидроксильными группами в обоих кольцах нафталина, показало, что оба ядра имеют одинаковый характер (Лотроп[2], 1935). Так, 2,7-диоксинафталин VI сочетается с диазотированными аминами в положения 1 и 8, но если

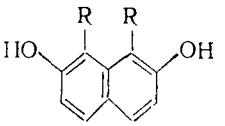
[1] Теодор Цинке (1843—1928); родился в Ульзене (Германия); доктор философии Геттингенского университета; работал в Марбургском университете. Лит.: Вег., **62A**, 17 (1929).

[2] Уоррен Лотроп; родился в 1912 г. в Бруклине (штат Массачусетс, США); доктор философии Гарвардского университета (ученик Л. Физера).

эти положения заняты алкильными группами (VII), то сочетание не происходит.



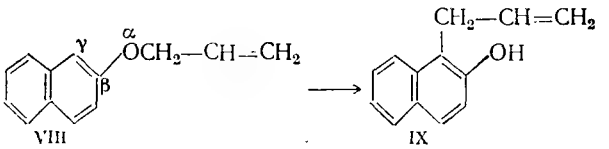
VI



VII

Этот факт подтверждает правильность предположения о симметричной структуре нафталина.

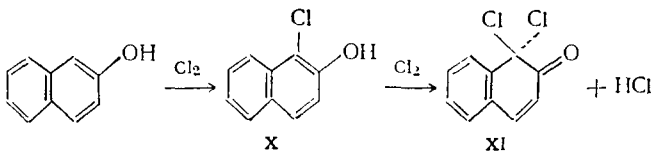
Аналогичные явления наблюдаются и в других реакциях. Так, аллиловый эфир β-нафтола VIII при нагревании перегруппировывается по Клайзену в 1-аллил-2-нафтол IX:



VIII IX

Однако если положение 1 занято алкильной группой, перегруппировки не происходит. Если рассматривать нормальную реакцию как α,γ-перемещение аллильной группы, то неспособность соединений, содержащих в положении 1 заместитель, к перегруппировке показывает, что двойная связь, обычно находящаяся в положении 1,2, не может перемещаться в положение 2,3 с образованием второй α,γ-системы даже при повышенной температуре, что необходимо для перемещения аллильной группы.

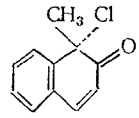
Другими примерами, подтверждающими фиксированность 1,2-двойной связи, служат реакции галоидирования и нитрования производных β-нафтола и β-нафтиламина (Цинке, Фрис). *п*-Крезол легко хлорируется в оба свободные орто-положения, и последовательный ход реакции можно представить так, что вначале происходит замещение в имеющейся енольной группировке, затем перемещение двойной связи создает новую енольную группировку во втором орто-положении и дальнейшее замещение происходит в этом месте. Хлорирование β-нафтола протекает иначе: вначале образуется 1-хлорпроизводное X, которое действием второй молекулы хлора (в особенности в присутствии ацетата натрия) можно превратить в кетодихлорид XI (1,1-дихлор-2-кето-1,2-дигидронафталин):



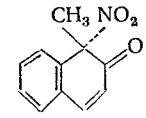
X XI

По-видимому, в данном случае не происходит перемещения связи с образованием енольного центра $-\overset{2}{C}(OH)=\overset{3}{C}H-$ и хлор взаимодействует с менее активной системой $-\overset{1}{C}Cl=\overset{2}{C}(OH)-$, причем второй

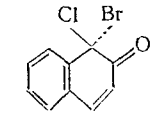
атом галоида вступает в положение 1. Аналогичные кетосоединения XII и XIII получаются при хлорировании и нитровании 1-метил-2-нафтола, а смешанное галоидпроизводное XIV было получено как из 1-бром-, так и из 1-хлорпроизводного β-нафтола.



XII

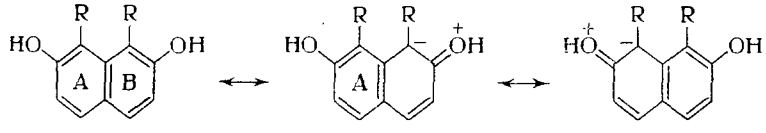


XIII



XIV

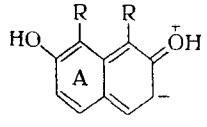
Данные рентгеноструктурного анализа и измерения дифракции электронов (Робертсон, 1951) подтверждают химические исследования. В то время как для бензола длина любой связи C—C составляет 1,40 Å, что является средним между длиной алифатической ординарной связи (1,54 Å) и двойной связи (1,33 Å), у нафталина длина связей другая. Так, длина 1,2-связи составляет 1,36 Å, т. е. короче любой другой связи, а длина 2,3-связи равна 1,39 Å. Несоответствие этих расстояний длинам алифатических ординарных и двойных связей указывает на наличие определенной резонансной стабилизации; химическое поведение означает только фиксацию связей в части молекулы, подвергающейся замещению, и отсутствие резонансной стабилизации в другой части. Атаки 1,8-диалкил-2,7-диоксинафталина XV хлористым фенилдиазонием $C_6H_5N_2^+Cl^-$ или другими электрофильными реагентами должны проходить по одному из центров равной (адэкватной) электронной плотности у незамещенных атомов углерода (3 или 6), как это показано в о-хиноидной структуре XVIII.



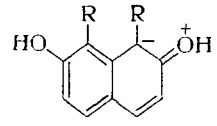
XV

XVIa

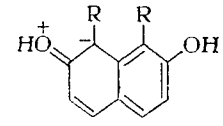
XVIIa



XVIII



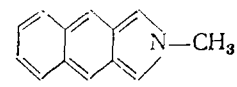
XVIб



XVIIб

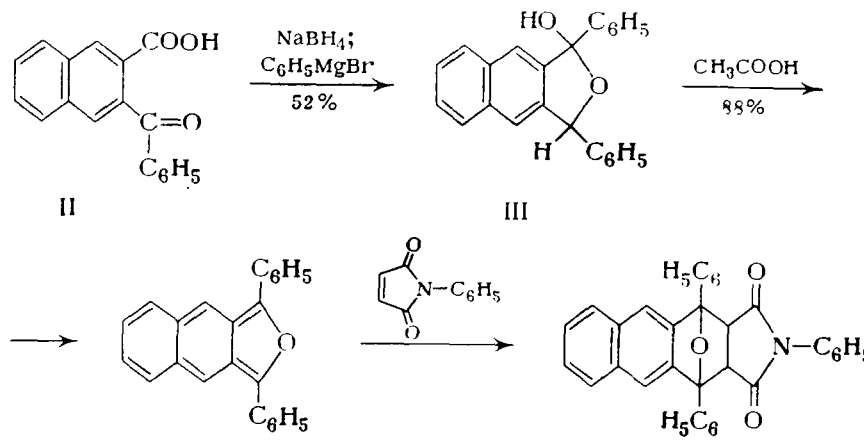
Однако отсутствие замещения в положение 3 (или 6), видимо, означает, что возбужденная структура XVIII (или эквивалентная ей), обладающая высокой энергией вследствие о-хиноидного расположения связей в кольце А, представлена в гибриде малым вкладом. 2,3-Нафтохинон неизвестен, и попытки получить вещества с таким расположением связей (иным, чем у антрацена и его линейного бензпроизводного)

были неудачными. Виттиг (1954) пытался синтезировать N-метил-5,6-бензизоиндол I



I

но не мог даже установить его промежуточное возникновение путем улавливания малеиновым ангидридом. Однако Кава (1962) удалось синтезировать производное фурана IV по методу, применяемому для синтеза 2,5-дифенил-3,4-бензфурана:



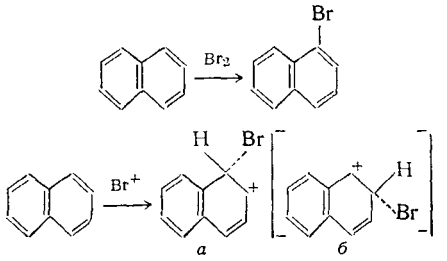
II III IV V

Путем восстановления 3-бензоил-2-нафтойной кислоты II и взаимодействия полученного производного с избытком фенилмагнийбромида получается спирт III, который далее превращается после дегидратирования в соединение IV. Это кристаллическое вещество (темно-красные пластинки) устойчиво в темноте, но его растворы настолько нестабильны, что перекристаллизовать это соединение невозможно. Замещенный фуран IV немедленно реагирует с N-фенилимидом малеиновой кислоты, 1,4-нафтохиноном и тетрацианэтиленом, образуя аддукты типа V. Последние представляют собой бесцветные вещества, которые легко вновь разлагаются; так, бесцветный на холоду раствор соединения V в бензоле при нагревании приобретает красную окраску. Тиофеновый аналог соединения IV получается взаимодействием IV с пятисернистым фосфором в сероуглероде. Это твердое вещество красного цвета, которое в растворах более устойчиво, чем IV, но менее активно как диен. Оно присоединяет тетрацианэтилен, но не присоединяет N-фенилимид малеиновой кислоты.

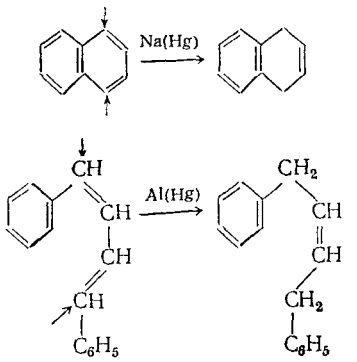
27.3 Реакции замещения. — В реакциях обычного типа, таких, как нитрование и галоидирование, почти исключительно атакуется более активное у нафталина α-положение. В то же время обратимые реакции вследствие пространственных препятствий приводят к замещению в менее затрудненное β-положение в степени, которая возрастает с ростом температуры, но зависит и от реагента и, возможно, от размеров специфической группы промежуточного комплекса.

При нитровании, бромировании или хлорировании нафталина получаются исключительно α-замещенные производные. Это происходит вследствие того, что благодаря меньшей энергии переходного состояния образуется более стабильный ион *a*, имеющий для делокализации по-

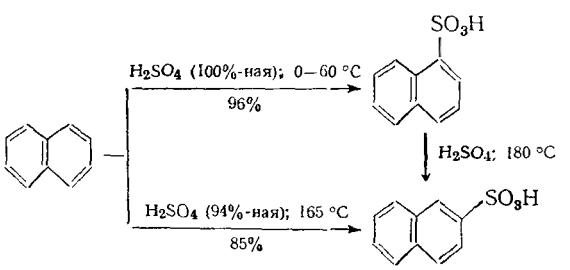
ложительного заряда на одну резонансную форму больше, чем ион *б* (β-замещенное производное):



Другими такими примерами являются реакции восстановления:

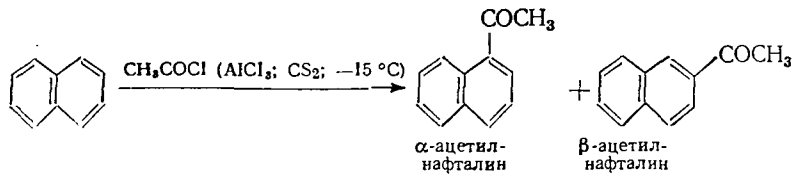


Реакция сульфирования, зависящая от пространственных факторов и от температурных условий, может быть направлена так, чтобы образовывались или α- или β-сульфокислоты. Концентрированная серная кислота при низкой температуре легко сульфирует нафталин в α-положение; β-сульфокислоту можно получить с высоким выходом при введении серной кислоты в расплавленный нафталин при 165 °С и размешивании смеси в течение нескольких минут. При нагревании α-нафталинсульфокислоты с серной кислотой она превращается в β-изомер, вероятно, в результате вторичного сульфирования, следующего за десульфированием.

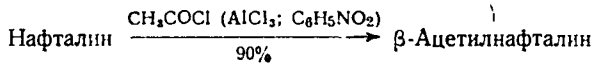


Направление ацилирования нафталина по Фриделю—Крафтсу в большей степени зависит от природы реагента и растворителя, чем от температуры. При действии хлористого ацетила или уксусного ангид-

рида в растворе сероуглерода нафталин превращается в смесь α- и β-ацетилпроизводных, приблизительно в соотношении 3 : 1.



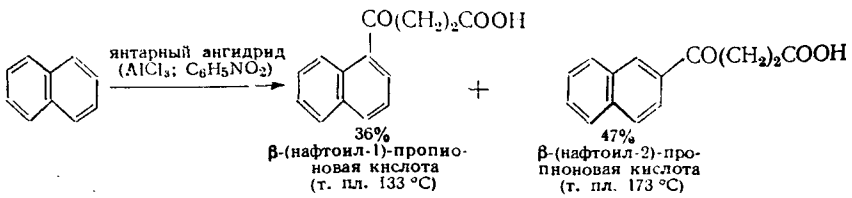
Оба кетона кипят при одной и той же температуре (302 °С), и твердый β-изомер (т. пл. 56 °С) присутствует в смеси в количестве, недостаточном для отделения его от жидкого α-изомера путем кристаллизации. Однако у пикратов этих кетонов обратное соотношение свойств: пикрат жидкого α-изомера обладает более высокой температурой плавления (120 °С) и меньшей растворимостью, чем пикрат β-ацетилнафталина (т. пл. 85 °С); поэтому преобладающий в смеси жидкий кетон можно выделить в чистом виде после одной кристаллизации смеси пикратов с последующей регенерацией кетона действием аммиака. β-Ацетилнафталин более легко доступный продукт, так как он получается в качестве основного вещества при ацилировании нафталина в растворе нитробензола:



Как твердое вещество он легко отделяется при кристаллизации от небольших количеств сопутствующего ему жидкого α-изомера.

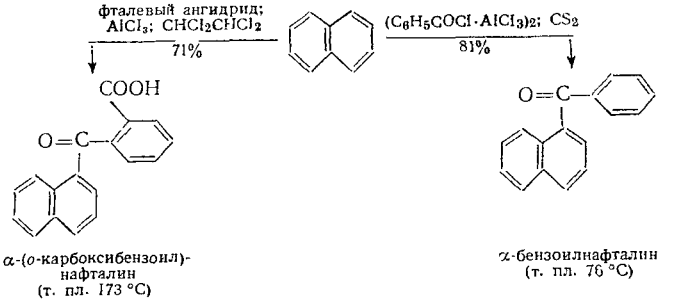
Поскольку известно, что нитробензол образует молекулярные комплексы с хлористым алюминием и хлорангидридами кислот, то образование в данном случае преимущественно β-замещенного производного можно объяснить тем, что в α-положение труднее ввести громоздкий промежуточный комплекс.

Сукцинилирование нафталина по Фриделю—Крафтсу легко происходит в растворе нитробензола, при этом получается смесь изомерных кетокислот, которые можно разделить, пользуясь специальными методами: кристаллизацией β-изомера, этерификацией продукта, выделенного из маточного раствора, перегонкой и гидролизом (1961) или фракционным осаждением из щелочного раствора. Оптимальные выходы продуктов указаны на приводимой схеме:



При ацилировании по Фриделю—Крафтсу ацильным производным ароматической кислоты образуется преимущественно α-изомер, причем

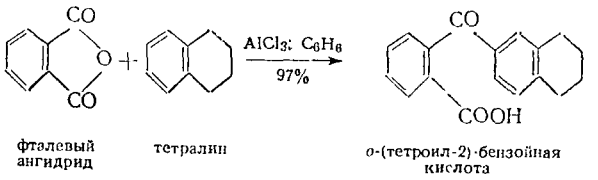
течение реакции мало зависит от природы растворителя и температуры. Для бензоилирования лучше всего пользоваться методом Перье (1904):



Эквимолекулярную смесь хлористого бензоила и хлористого алюминия нагревают на голом пламени до полного растворения твердого вещества и затем охлаждают; образовавшийся кристаллический молекулярный комплекс растворяют в сероуглероде и к раствору добавляют нафталин. При этом происходит быстрая реакция и выпадает кристаллический комплекс α-бензоилнафталина с хлористым алюминием, из которого чистый кетон легко выделяется при разложении водой. По реакции образуется и некоторое количество β-бензоилнафталина (т. пл. 82 °С), но он остается в сероуглеродном маточном растворе, так как образуемый им комплекс более растворим.

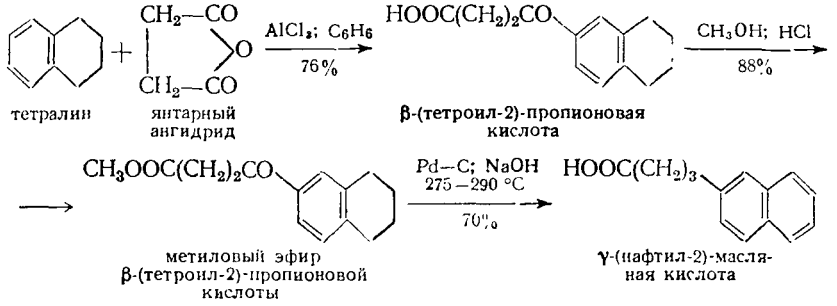
В этом методе неприменим *п*-метоксибензоилхлорид, потому что комплекс этого вещества с $AlCl_3$ (1 : 2) слишком плохо растворим в сероуглероде, чтобы вступать в реакцию. По данным Бэддели (1949), растворитель (сероуглерод) имеет низкую диэлектрическую проницаемость (2,6), близкую к диэлектрической проницаемости четыреххлористого углерода (2,2). Он установил, что растворимость комплексов хлористого алюминия возрастает с ростом диэлектрической проницаемости растворителя, которая для хлороформа равна 5, для тетрахлорэтана 8,2, для хлористого метилена — 10. Так, если хлористый алюминий (2 *экв*) растворить в растворе *п*-метоксибензоилхлорида в хлористом метилене и в прозрачный раствор внести нафталин, то происходит энергичная реакция и образуется 1-анизоилнафталин.

Если в качестве промежуточных продуктов для синтеза необходимы β-ацилпроизводные нафталина, то можно воспользоваться тем обстоятельством, что при проведении реакции Фриделя—Крафтса с тетралином замещение происходит исключительно в пространственно менее затрудненное β-положение и образуется кетосоединение, например о-(тетроил-2)-бензойная кислота (т. пл. 155 °С):



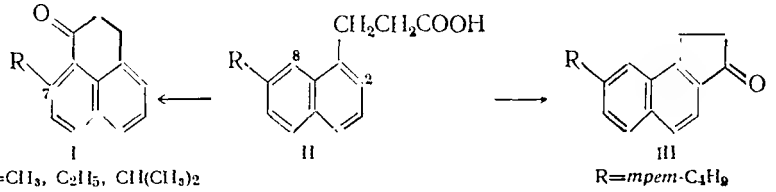
Это вещество можно дегидрировать непосредственно до производного нафталина или провести дегидрирование на одной из последующих стадий синтеза.

Продукт сукцинилирования тетралина был превращен в γ-(нафтил-2)-масляную кислоту путем нагревания соответствующего метилового эфира с осажденным на древесном угле палладием (Ньюмен, 1943); при этом ядро дегидрируется, а соседняя с ним карбонильная группа восстанавливается до метиленовой группы:

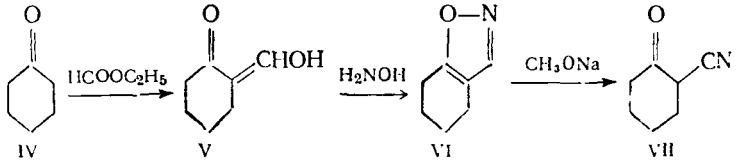


По этому методу γ-(нафтил-2)-масляная кислота получается гораздо легче, чем из нафталина.

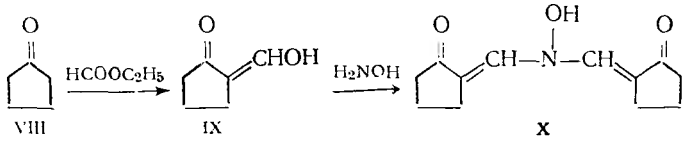
Венхем (1957) установил, что производные α-нафтилпропионовой кислоты, содержащие метильную, этильную или изопропильную группу при C_7, циклизуются в *пери*-положении, образуя *пери*-нафтаноны I, в то время как из 7-*трет*-бутилпроизводного получается 2-*трет*-бутил-4,5-бензиданон-1 (III):



Метод Джонсона[1] (1945) дает возможность различить между собой эти две возможные структуры. Производное V циклогексанона реагирует в уксусной кислоте с солянокислым гидроксиламином, образуя нейтральный изоксазол VI, который легко расщепляется до кислого кетонитрила VII:



Из циклопентанона получается аналогичное производное IX, которое реагирует с гидроксиламином, образуя окрашенное слабокислое производное дизамещенного гидроксиламина (X):

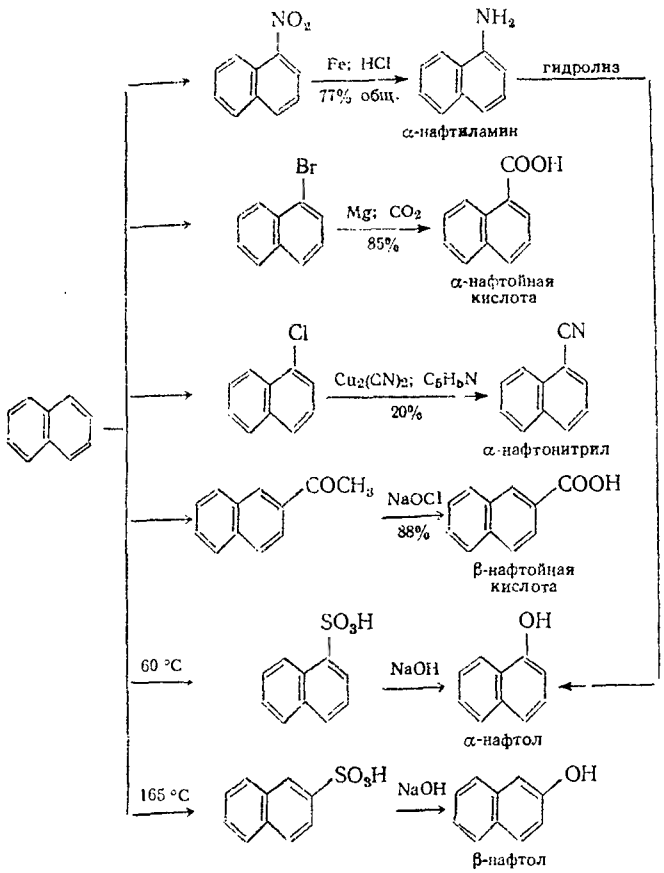


Эта проба применима ко всем пяти- и шестичленным циклическим кетонам, имеющим одну α-метиленовую группу. Кетон III с гидроксил-

[1] Уильям С. Джонсон; родился в 1913 г. в Нью-Рошелле (США); доктор философии Гарвардского университета (ученик Л. Физера).

амином образует производное темно-красного цвета, растворимое в спиртовых (но не в водных) растворах щелочей с образованием темно-фиолетового окрашивания.

27.4 Однозамещенные производные. — Основные реакции замещения нафталина, имеющие практическое значение, и некоторые продукты превращений полученных веществ представлены на приведенной схеме.



Нитрование нафталина следует проводить в строго определенных условиях, чтобы избежать образования динитросоединений, так как нитрогруппа, введенная в одно кольцо нафталина, оказывает только слабое дезактивирующее влияние на его другое кольцо. Нафталин реагирует значительно легче, чем бензол, и лучшие результаты получаются при нитровании смесью разбавленных кислот. В методике, описанной Фирц-Давидом[1] и Бланже (1938), 128 *г* мелко измельченного нафталина вносят при перемешивании в смесь из 103 *г* 62%-ной азотной кислоты и 300 *г* 80%-ной серной кислоты и нагревают реакционную смесь при 50—60 °С в течение 7 *ч*. Полученный сырой продукт, который содержит некоторое количество исходного нафталина и только следы динит-

[1] Ганс Фирц-Давид (1882—1953); родился в Цюрихе (Швейцария); доктор философии Лондонского университета (ученик Форстера) и Цюрихского университета (представлен Вернером); работал в Высшей технической школе в Цюрихе.

ропроизводных, можно восстановить до α-нафтиламина при действии порошкообразного железа и разбавленной (1 : 10) соляной кислоты; общий выход, считая на нафталин, составляет 77%.

Нафталин легко галоидируется, например, при действии брома в растворе четыреххлористого углерода при температуре кипения; бромпроизводное получается с выходом 72—75%. При галоидировании всегда образуется некоторое количество дигалоидных производных, однако их можно отделить путем фракционной перегонки после предварительного нагревания сырого продукта с порошкообразным едким натром или после перегонки с паром из щелочной среды для разрушения неустойчивых галоидпроизводных.

α-Бромнафталин легко образует реактив Гриньяра, карбоксилирование которого является одним из наиболее часто применяемых методов получения α-нафтойной кислоты.

Удобный метод получения α-нафтонитрила путем кипячения α-бромнафталина в пиридине с закисной цианистой медью был уже описан выше (см. 23.10). В качестве исходного продукта можно использовать также менее дорогой, но кипящий при более низкой температуре α-хлорнафталин и вести процесс под давлением. Лучшим путем получения β-нафтойной кислоты является окисление β-ацетилнафталина гипохлоритом (см. 24.3).

β-Нафтол получается с хорошим выходом при щелочной плавке натриевой соли β-нафталинсульфокислоты. В лабораторных условиях на 1,5 части сульфоната берут 1 часть едкого натра в смеси с 23% воды для понижения температуры плавления. В производственных условиях количество сульфоната увеличивают до 2,8 частей. Сульфонат вносят в расплав при 270—290 °С; в конце процесса температуру повышают до 318 °С. Охлажденный плав извлекают водой и полученный раствор подкисляют; выход β-нафтола после очистки перегонкой составляет 84%. В производстве в целях экономии маточный раствор пос-

Таблица 31

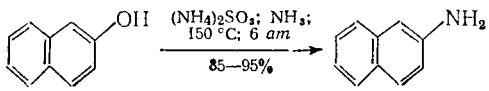
Монозамещенные производные нафталина

Название	Температура плавления °С	Температура кипения °С	pK_o	$pK_к$
α-Нафталинсульфокислота (дигидрат)	90	—	—	—
β-Нафталинсульфокислота (моногидрат)	124	—	—	—
α-Нитронафталин	61	304	—	—
β-Нитронафталин	79	—	—	—
α-Нафтиламин	49	301	10,0	—
β-Нафтиламин	112	306	9,3	—
α-Нафтол	94	280	8,0	—
β-Нафтол	122	286	—	—
α-Нафтойная кислота	162	—	—	3,7
β-Нафтойная кислота	185	—	—	4,15
α-Хлорнафталин	Жидкость	259	—	—
α-Бромнафталин	6,2	281	—	—
β-Бромнафталин	59	282	—	—
α-Нафтонитрил	37	299	—	—
β-Нафтонитрил	66	306	—	—

ле осаждения β-нафтола, содержащий сульфит натрия, применяют для высаливания натриевой соли β-нафталинсульфокислоты из разбавленной реакционной массы. Выделяющийся сернистый газ используется для подкисления раствора плава β-нафтола. Таким же путем можно получить и α-нафтол, но в этом случае получаемый продукт недостаточно чист. Лучшим методом является гидролиз α-нафтиламина действием 9,2%-ного водного раствора серной кислоты при 200 °С и давлении 14 *ат;* при этом получается чистый продукт с выходом 94—95%. Эта реакция протекает очень легко. Гидролиз аминов ряда бензола используется редко, но амины более реакционноспособного нафталина гидролизуются легко.

Свойства этих и некоторых других соединений данного типа приведены в табл. 31.

27.5 Реакция Бухерера. — β-Нафтиламин получают по методу, разработанному Бухерером[1] (1904), заключающемуся в нагревании β-нафтола с водным раствором сульфита или бисульфита аммония. К раствору сульфита аммония, приготовленному путем насыщения концентрированного раствора аммиака сернистым газом с последующим прибавлением равного объема концентрированного аммиака, прибавляют β-нафтол и смесь нагревают в автоклаве, снабженном мешалкой или приспособлением для встряхивания:

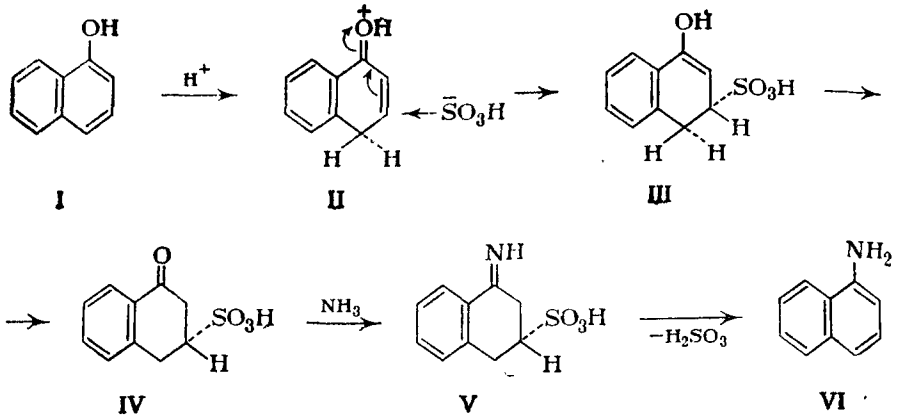


Соответствующий амин получается исключительно чистым и с высоким выходом. В ряду нафталина разработан ряд аналогичных реакций аминирования. Однако эта реакция осуществима только для соединений с активным ароматическим ядром и практически неприменима к производным бензола, за исключением активных полиоксисоединений, например резорцина. Реакция аминирования обратима; например, β-нафтиламин можно вновь превратить в β-нафтол путем нагревания его с водным раствором бисульфита натрия с последующим добавлением щелочи и кипячением раствора до полного удаления аммиака. Обе реакции — аминирование и гидролиз называются реакциями Бухерера.

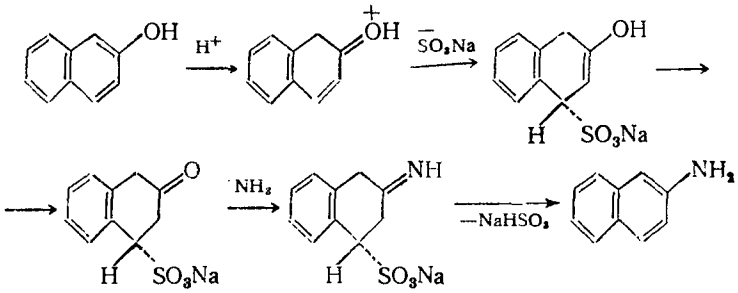
Были выделены промежуточные продукты присоединения бисульфита; первоначально считали, что они образуются в результате таутомеризации нафтола или нафтиламина с последующим присоединением бисульфита к карбонильной или кетиминной группе. Однако исследования Рихе и Зеебота (1960) показали, что продукт присоединения бисульфита натрия к α-нафтолу представляет собой натриевую соль 1-тетралон-3-сульфокислоты IV, которая, реагируя с аммиаком через стадию образования промежуточного имина V, образует α-нафтиламин VI.

По данным ИК-спектров, продукт присоединения IV имеет карбонильную группу, кроме того, он дает характерные реакции с реагентами на карбонильную группу. Положение в нем сульфогруппы было установлено путем дегидрирования до натриевой соли 1-нафтол-3-сульфокислоты.

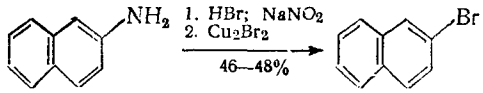
[1] Ганс Бухерер (1869—1949); родился в Кельне (Германия); доктор философии Лейпцигского университета (ученик Вислиценуса); работал в Высшей технической школе в Мюнхене.



Аналогично протекает реакция Бухерера и для β-нафтола:



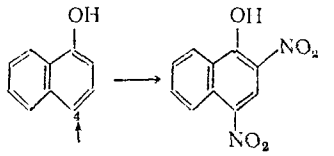
Легкость, с которой β-нафтиламин можно приготовить по реакции Бухерера, делает доступными многие вещества, которые другими методами получаются с трудом. Так, β-бромнафталин можно синтезировать с удовлетворительным выходом из β-нафтиламина по реакции Зандмейера:



Этим же методом можно изготовить β-нафтонитрил. β-Нитронафталин получают при действии нитрита натрия на диазотированный β-нафтиламин в присутствии гидрата закиси меди, но этот процесс связан с длительной отгонкой с водяным паром труднолетучего продукта, и выход последнего составляет лишь 10%.

27.6 Реакции замещения производных нафталина. — Направление реакции замещения производных нафталина зависит от сочетания ряда факторов. Присутствующая в исходном соединении группа оказывает влияние на направление замещения и, кроме того, увеличивает или уменьшает активность ядра. Как правило, углеродные атомы кольца в α-положении более активны к нормальным реакциям замещения, чем атомы кольца в β-положении. Та же зависимость наблюдается и в отношении реакции сульфирования и реакции Фриделя—Крафтса, протекающих при низких температурах. В случае α-нафтола положение 4 наиболее доступно, поскольку это активное α-положение, находящееся в пара-положении к сильно активирующей гидроксильной группе, и, следовательно, оно будет первой точкой, подвергающейся

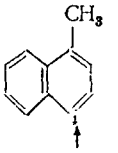
атаке. Введение в молекулу α-нафтола двух нитрогрупп достигается, как и при получении пикриновой кислоты, путем превращения α-нафтола в дисульфокислоту с последующей обработкой продукта реакции азотной кислотой:



нафтол-1 2,4-динитронафтол

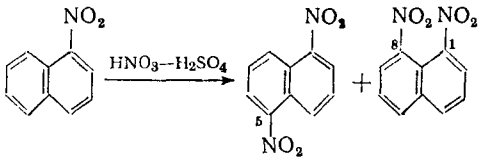
Получающийся 2,4-динитронафтол (желтый Марциуса) применяется в качестве красителя. После введения одной сульфо- или нитрогруппы замещенное ядро активируется гидроксильной группой и в то же время дезактивируется ненасыщенной группой, мета-ориентантом. Однако из результата реакции следует, что преобладает активирующее влияние.

В α-метилнафталине положение 4 также наиболее доступно для атаки



например, при нитровании или низкотемпературном сульфировании (последнее проводят в растворе четыреххлористого углерода действием хлорсульфоновой кислоты при 0 °С; выход 88%). При прямом бромировании α-метилнафталина образуется главным образом 1-бром-4-метилнафталин (т. пл. 7 °С), но продукт загрязнен и выход низок. Чистое бромпроизводное легче получить из 1-метилнафталин-4-сульфокислоты действием брома в водном растворе бромистого натрия при 50 °С (выход 68%). α-Метилнафталин замещается в положение 4 и при ацилировании по Фриделю—Крафтсу, даже если последнее проводится в растворе нитробензола. Это показывает, что влияние метильной группы, направляющей в пара-положение, превосходит влияние пространственного фактора, как это уже отмечалось для самого нафталина.

Если одно из колец нафталинового ядра содержит направляющую в мета-положение дезактивирующую группу, то происходит замещение в другое кольцо, преимущественно в более активное α-положение. Так, α-нитронафталин при нитровании дает смесь 1,5- и 1,8-динитросоединений в соотношении 1 : 2:



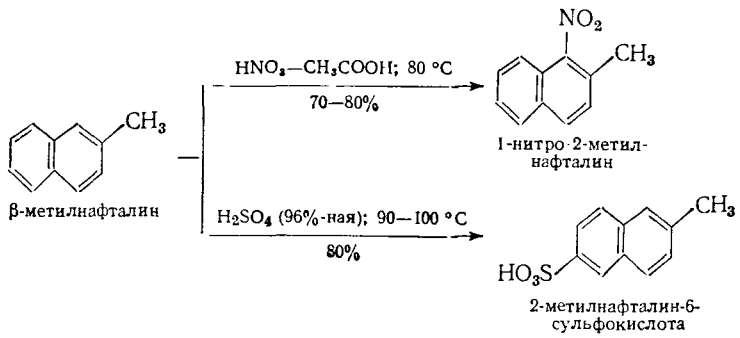
(т. пл. 211 °С) (т. пл. 172 °С)

1,5-Динитронафталин обладает более высокой температурой плавления и менее растворим, чем его изомер, и их разделение можно осу-

ществить путем кристаллизации из пиридина или путем нагревания образующейся в результате нитрования смеси до полного растворения и последующего охлаждения; при этом первым выкристаллизовывается 1,5-соединение.

Другим примером реакции замещения в различные кольца нафталинового ядра является бромирование труднодоступного β-нитронафталина. При этой реакции в качестве основного продукта получается 5-бром-2-нитронафталин (т. пл. 131 °С).

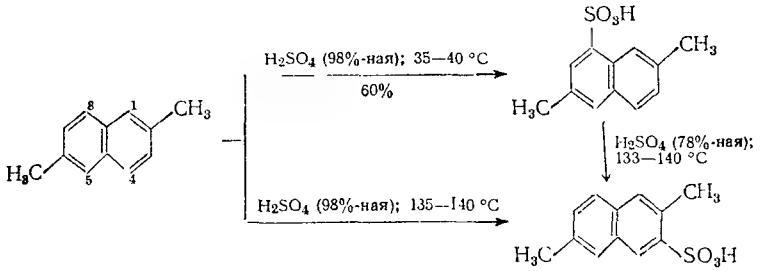
В случае β-нафтола, β-метоксинафталина и β-метилнафталина наиболее доступно активированное положение 1, являющееся единственным нормальным орто-положением по отношению к направляющей группе. Так, β-нафтол сочетается исключительно в это положение; из β-этоксинафталина по реакции с N-метилформанилидом образуется 1-формилпроизводное; β-метилнафталин также бромируется и нитруется в положение 1. Однако, хотя это положение и особенно активно, поскольку оно является одновременно α- и орто-положением, оно расположено между заместителем с одной стороны и соседним кольцом с другой стороны и поэтому пространственно затруднено. В реакциях, зависящих как от пространственных, так и от температурных факторов, 1-замещенные производные образуются только в первый момент реакции и могут быть выделены при строго определенных условиях; при обычных условиях замещение происходит во второе кольцо. Нитрование β-метилнафталина, которое протекает нормально и приводит к образованию 1-нитропроизводного (т. пл. 81 °С), можно противопоставить сульфированию при несколько повышенной температуре, при котором с высоким выходом получается чистая 6-сульфокислота:



Пространственно незатрудненными β-положениями, доступными для реакции, являются положения 6 и 7 во втором кольце, но атаке подвергается только положение 6. Поскольку та же *амфи*-ориентация возникает и при термической изомеризации нафталин-1,8-дикарбоновой кислоты в 2,6-дикислоту (см. 24.15), следовательно, ориентация не зависит от химического характера группы CH_3, первоначально присутствующей при C_2, или от замещающей ее группы COOH, но зависит от пространственных факторов. То обстоятельство, что 2,6-дизамещенные по устойчивости превосходят 2,7-производные, вероятно, обусловливается их большей симметрией.

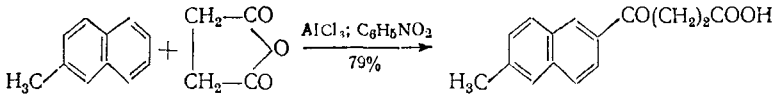
Интересно поведение 2,6-диметилнафталина. При сульфировании на холоду он подвергается атаке в свободное от пространственных затруднений α-положение, образуя 8-сульфокислоту, которая при нагревании ее натриевой соли с 78%-ной серной кислотой количественно перегруппировывается в соль β-замещенной 3-сульфокислоты; послед-

няя непосредственно образуется при высокотемпературном сульфировании 2,6-диметилнафталина:



Для проведения перегруппировки существенное значение имеет концентрация серной кислоты, так как при действии 70%-ной кислоты сульфокислота количественно гидролизуется с образованием углеводорода.

При ацилировании по Фриделю — Крафтсу, на которое также оказывают влияние пространственные факторы, β-метилнафталин замещается большей частью (но не исключительно) в положение 1, если эту реакцию проводить в сероуглероде или в тетрахлорэтане. Если же в качестве растворителя применяется нитробензол, то замещение происходит главным образом в положение 6 (Хеуорс, 1932), как это видно на примере реакции сукцинилирования:

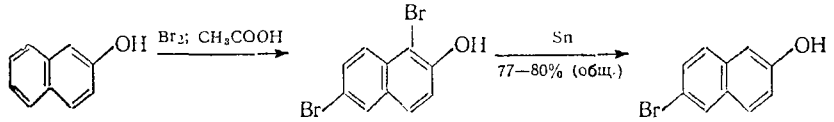


2-метилнафталин

β-(2-метилнафтоил-6)-пропионовая кислота (т. пл. 162 °C)

При ацилировании в растворе нитробензола так же легко получается и β-(2-метилнафтоил-6)-пропионовая кислота (т. пл. 60 °C; выход 62%). Как правило, ацилирование в положение 6 можно рассматривать как общую реакцию для β-алкилнафталинов, если в качестве растворителя применяется нитробензол.

Для β-нафтола и аналогичных соединений положение 6 является преимущественным местом введения второго заместителя. Дибромирование β-нафтола в уксусной кислоте протекает экзотермически и дает 1,6-дибромпроизводное; более подвижный атом брома в положении 1 можно удалить кипячением реакционной смеси с металлическим оловом; восстановление осуществляется за счет реакции металла с бромистым водородом, образующимся в процессе бромирования:

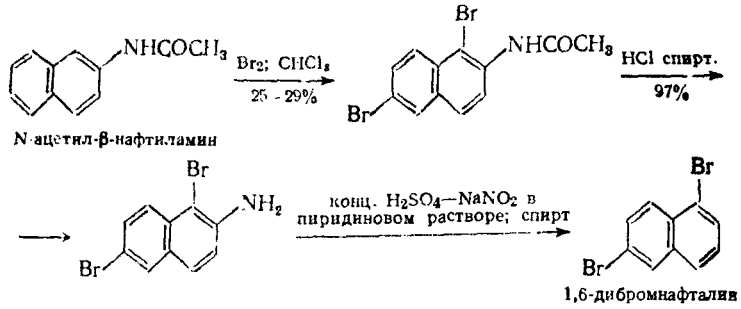


1,6-дибром-2-нафтол (т. пл. 106 °C)

6-бром-2-нафтол (т. пл. 129 °C)

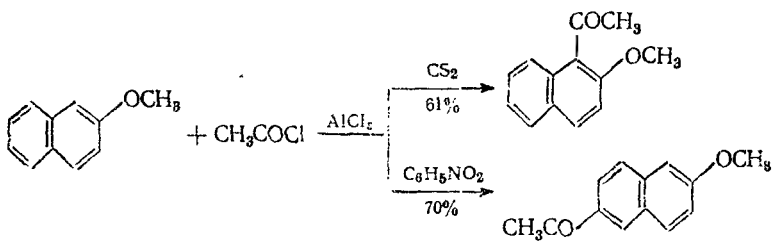
Изучение этой реакции Цинке и Фрисом показало, что образующийся вначале 1-бром-2-нафтол обратимо реагирует с бромом, в результате чего образуется 1,1-дибром-2-кетосоединение, которое можно выделить, если добавить ацетат натрия для нейтрализации бромистоводородной кислоты. Если эту кислоту не нейтрализовать, как указано в методе

получения дибромпроизводного, то равновесие смещается и продукт необратимо превращается в 1,6-дибромпроизводное. Аналогичной реакцией является превращение N-ацетил-β-нафтиламина в 1,6-дибромпроизводное (т. пл. 216 °С), которое применяется как промежуточное соединение при получении 1,6-дибромнафталина (т. пл. 57 °С):



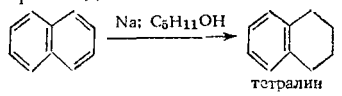
При данном замещении атака электрофильным реагентом в положение C_6 обусловливается резонансной структурой с отрицательным зарядом на этом атоме углерода; углерод C_7 для электрофильных реагентов не доступен.

Влияние пространственных затруднений при реакции Фриделя—Крафтса можно показать далее на примере ацетилирования 2-метоксинафталина при различных условиях. Если в качестве растворителя применяется сероуглерод (или бензол), то основным продуктом реакции является 1-ацетилпроизводное (т. пл. 59 °С), но если реакцию проводить в нитробензоле, то с хорошим выходом образуется 6-ацетилпроизводное (т. пл. 105 °С):



27.7 Относительная реакционная способность нафталина. — Реакции замещения нафталина обычно протекают в более мягких условиях, чем для бензола. Ярким примером большей реакционной способности бициклического углеводорода к реакциям замещения служит тот факт, что при взаимодействии нафталина с фталевым ангидридом в условиях реакции Фриделя—Крафтса, приводящей к образованию 2-(α-нафтоил)-бензойной кислоты, в качестве растворителя может применяться бензол, даже если он взят в большом избытке по отношению к нафталину. Бензоилбензойная кислота образуется лишь в незначительном количестве. Нафталин также более активен и в реакциях присоединения. Амальгамой натрия он восстанавливается до 1,4-дигидросоединения, в то время как бензол в этих условиях остается неизменным. Нафталин также может восстанавливаться металлическим натрием в амиловом спирте до тетрагидросоединения (тетралина); на этой стадии реакция резко обрывается, поскольку образующееся бензоидное кольцо

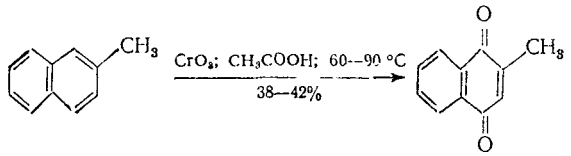
устойчиво к реакциям присоединения:



тетралин

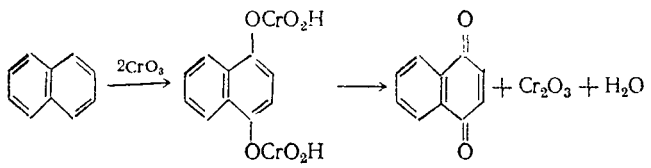
В промышленности тетралин получают путем избирательного каталитического гидрирования нафталина.

Такое же различие в реакционной способности наблюдается и при реакциях окисления. Нафталин окисляется гораздо легче, чем бензол, но еще отчетливее это различие проявляется в реакциях окисления их метильных производных. При окислении толуола с высоким выходом получается бензойная кислота, так как метильная группа более чувствительна к окислению, чем бензольное ядро. В случае β-метилнафталина активный углеродный атом в α-положении более склонен к окислению, чем метильная группа, и при действии хромовой кислоты в мягких условиях получается главным образом 2-метил-1,4-нафтохинон:

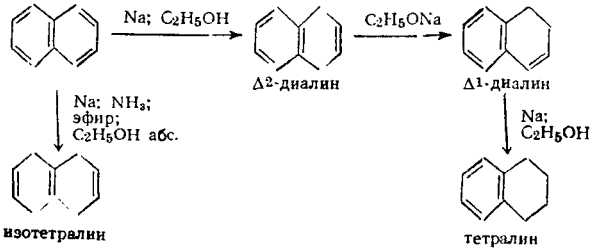


Сам нафталин можно превратить в 1,4-нафтохинон с выходом 16% действием хромовой кислоты в среде уксусной кислоты при умеренной температуре. Более высокий выход, получаемый при окислении 2-метилпроизводного, можно объяснить активирующим влиянием алкильной группы на находящееся рядом 1-положение ядра.

Изучение скорости окисления нафталина хромовым ангидридом в уксусной кислоте при комнатной температуре показало, что нафталин атакуется двумя молекулами хромового ангидрида и реакция протекает по следующей схеме (Огата, 1962):



27.8 **Гидронафталины.** — При восстановлении нафталина натрием в кипящем абсолютном этаноле получается Δ^2-диалин (т. пл. —8 °С), который под действием кипящего раствора алкоголята натрия изомеризуется в сопряженный Δ^1-диалин (т. пл. 24 °С). Последний при действии натрия в этаноле может дальше восстанавливаться до тетралина. При добавлении натрия к раствору нафталина в жидком аммиаке, эфире и абсолютном спирте при —70 °С он гладко восстанавливается в изотетралин; выход 82% (Гроб, 1960):

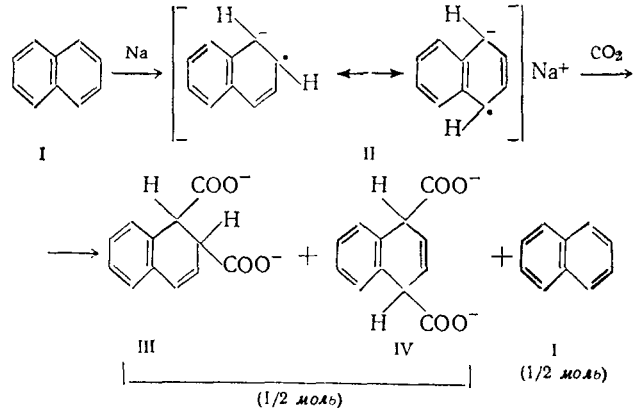


Как указывалось выше, тетралин является также продуктом восстановления нафталина натрием в амиловом спирте. В промышленности и тетралин и декалин получают каталитическим гидрированием нафталина.

Нафталин не реагирует с натрием в диэтиловом эфире, но если натрий вводить в раствор нафталина в диметиловом эфире (или в диметиловом эфире этиленгликоля), металл растворяется с образованием окрашенного в темно-зеленый цвет раствора (Скотт, 1936).

Количественное изучение реакции взаимодействия нафталина с натрием в тетрагидрофуране (Поль, 1956) показало, что металл растворяется с переносом электрона к нафталину и образуется ион-радикал, обладающий зеленой окраской.

Хотя нафталин присоединяет только один атом натрия, карбонилирование одного моля натрий-нафталинового комплекса II при —70 °С сопровождается диспропорционированием и дает по $^1/_2$ *моль* нафталина и смеси Δ^1-диалин-3,4-дикарбоновой III и Δ^2-диалин-1,4-дикарбоновой IV кислот:



Лисси[1] (1962) выделил компоненты этой смеси и установил их конфигурацию. Были также сняты их ультрафиолетовые спектры и определены кажущиеся константы диссоциации в монометиловом эфире этиленгликоля (Симон, 1958) для этих кислот и соответствующих дикислот — производных нафталина и тетралина.

Δ^2-Диалин-1,4-дикарбоновая кислота при окислении щелочным раствором феррицианида гладко превращается в α-нафтойную кислоту [ср. с последней стадией синтеза квинквифенила (см. том 1; 13.20) и с окислительным декарбоксилированием (см. 15.26)].

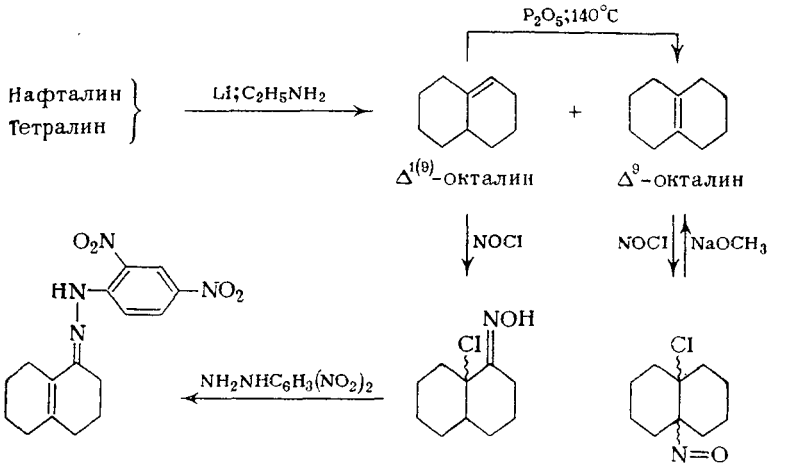
Лучшим способом получения Δ^9-окталина является восстановление нафталина или тетралина металлическим литием в этиламине (Бенкезер[2], 1955).

Как было определено путем превращения обоих продуктов реакции в кристаллические хлорнитрозопроизводные, при восстановлении получается смесь Δ^9-окталина (т. пл. —34 °С) и $\Delta^{1(9)}$-окталина (жидкость) в соотношении 50 : 1. Синий 9-хлор-10-нитрозодекалин (т. пл.

[1] Теодор М. Лисси; родился в 1926 г. в Цюрихе (Швейцария); доктор философии Цюрихского университета (ученик Ружички).

[2] Роберт Бенкезер; родился в 1920 г. в Цинцинати (штат Огайо, США); доктор философии колледжа в Айове (ученик Гильмана).

91 °C; волнистые линии в структурных формулах показывают, что конфигурация неизвестна) под действием метилата натрия в метиловом спирте превращается в чистый Δ^9-окталин, о чем свидетельствует его неспособность к образованию аддукта с 2,4-динитробензолсульфохлоридом, с которым $\Delta^{1(9)}$-окталин образует аддукт желтого цвета (т. пл. 143 °C). Бесцветный 9-хлор-1-оксиминодекалин (т. пл. 127 °C), взаимодействуя с 2,4-динитрофенилгидразином, дает производное 1-кето-Δ^9-окталина (красные кристаллы, т. пл. 267 °C):

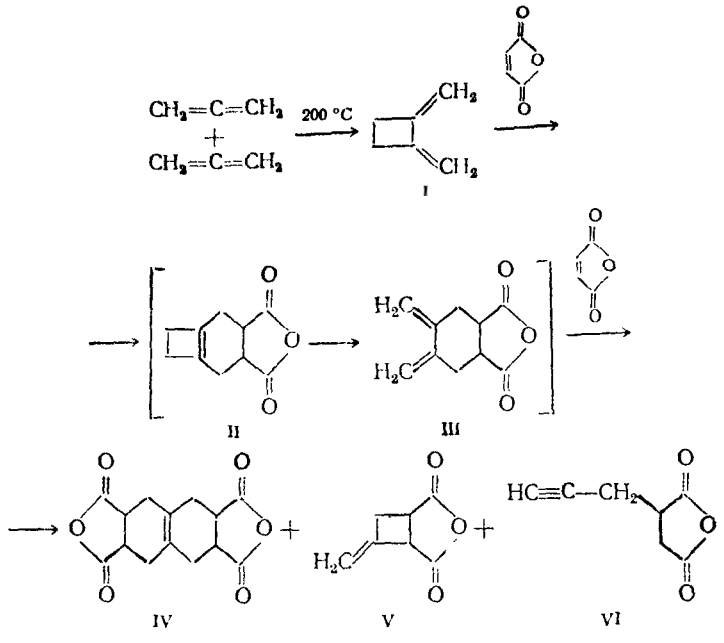


При нагревании смеси Δ^9- и $\Delta^{1(9)}$-окталина в отношении 50 : 1 с пятиокисью фосфора образуется смесь, в которой изомеры находятся в отношении 95 : 1. Восстановлением этилбензола литием в этиламине при температуре кипения последнего (17 °C) получают смесь 1-этилциклогексена (45%) и этилциклогексана (55%); если восстановление проводить при температуре —78 °C, то 1-этилциклогексен образуется с выходом 75%. Считается, что эффективное превращение ароматических углеводородов в моноолефины включает 1,4-присоединение металла и последующее взаимодействие с растворителем, приводящим к образованию 1,4-дигидрида. Далее происходит изомеризация дигидрида в сопряженный диен и восстановление 1,4-соединения до моноолефина.

В методе Гроба для получения изотетралина выбраны такие условия, что начальный продукт обоих 1,4-присоединений не может изомеризоваться.

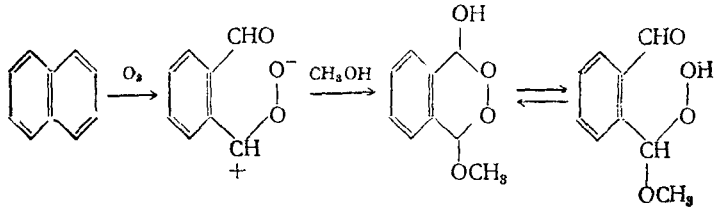
Замещенные Δ^9-окталины, например IV, легко синтезируются из аллена и диенофила (Альдер, 1954; Бломквист, 1956; Шарки, 1959). Смесь аллена и малеинового ангидрида в бензоле, содержащем следы гидрохинона, нагревают при 200 °C в течение 8 ч. Из реакционной смеси в качестве основного продукта выкристаллизовывается производное Δ^9-окталина (IV), жидкая фракция содержит 25% моноаддукта V и 9% пропаргилянтарного ангидрида VI.

Так как пиролиз самого аллена дает 1,2-диметилиденциклобутан I, то, очевидно, он является первым промежуточным продуктом в образовании Δ^9-окталина IV. Бломквист предполагает, что следующими промежуточными продуктами являются соединения II и III.



Альдер отметил трудности в осуществлении полной ароматизации Δ^9-окталинов типа IV с применением обычных каталитических методов. Но Шарки (1962) сообщил, что соединение IV превращается с высоким выходом в диангидрид нафталин-2,3,6,7-тетракарбоновой кислоты при приливании по каплям брома к суспензии соединения IV в кипящем 1,2,4-трихлорбензоле, содержащем следы хлористого тионила. Этот метод дегидрирования был успешно применен также к продукту присоединения двух молекул 1,4-нафтахинона к 1,2-диметилиденциклобутану I

27.9 Реакции окисления. — Бейли[1] (1957) установил, что при озонировании нафталина в метаноле при —70 °С абсорбируются два эквивалента реагента и получается с выходом 85% пероксидный эфир, являющийся производным диполярного предшественника, типа предсказанного Криге (см. том I; 5.31):

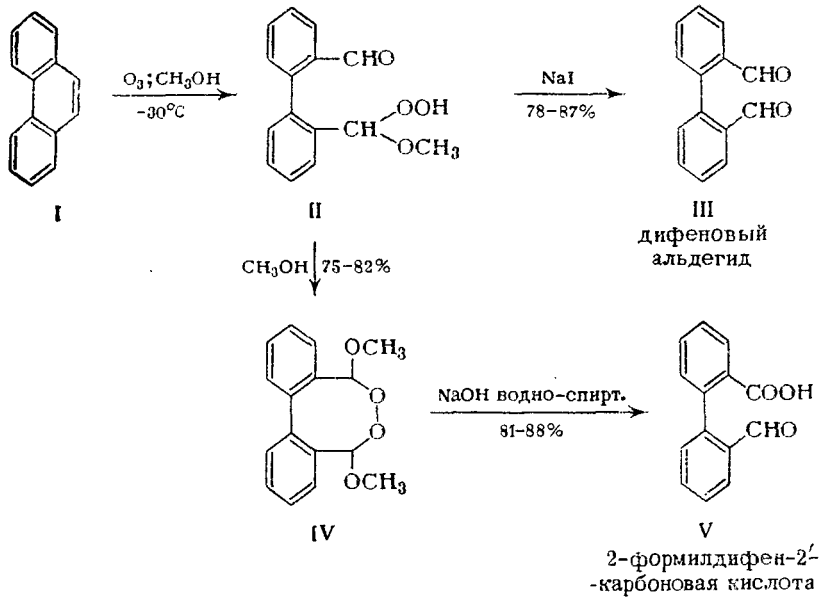


В присутствии катализатора — кислотного или щелочного — пероксидный эфир претерпевает гидролитическую перегруппировку в о-фталальдегидную кислоту.

Озонолиз фенантрена идет аналогичным образом и является препаративным методом получения двух интересных соединений — III и V (Бейли, 1960). При быстром восстановлении иодистым натрием продукта II, полученного при низкотемпературном озонолизе фенантрена, получается дифеновый альдегид III. Если раствор соединения II в ме-

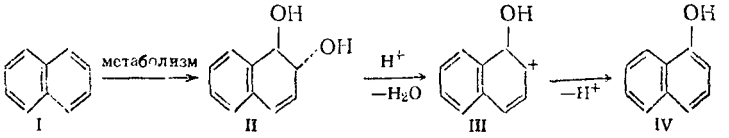
[1] Филип С. Бэйли; родился в 1916 г. в Чикаше (штат Оклахома, США); доктор философии Вирджинского университета (ученик Луца).

таноле выдержать при комнатной температуре, а затем охладить до 0 °С, то выделяется в кристаллическом виде диметоксипероксид IV. При кипячении со спиртовой щелочью этот пероксид с хорошим выходом превращается в альдегидокислоту V (2-формилдифен-2′-карбоновая кислота):



I II III дифеновый альдегид IV V 2-формилдифен-2′-карбоновая кислота

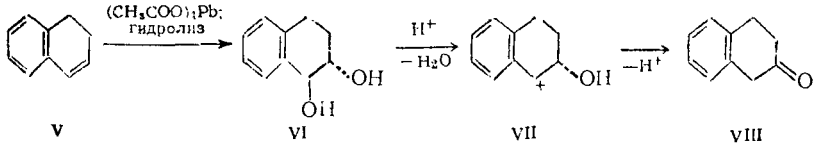
Из мочи животных, получавших с пищей нафталин, был выделен *транс*-3,4-диокси-Δ^1-диалин II в виде рацемата (т. пл. 100 °С; из мочи крыс и кроликов) и в обеих оптически активных формах (т. пл. 126 °С; из мочи крыс, $[\alpha]_D = -159$ °С; из мочи кроликов, $[\alpha]_D = +158$ °С; Бойленд[1], 1949).



I II III IV

При восстановлении 1,2-нафтохинона алюмогидридом лития образуется *транс*-диол, идентичный с (±)-метаболитом. *цис*-1,2-Диокситетралин получается путем гидроксилирования Δ^1-диалина четырехокисью осмия или перманганатом калия (выход 24%).

транс-1,2-Диокситетралин VI был получен окислением Δ^1-диалина V тетраацетатом свинца с последующим гидролизом образующегося диацетата.



V VI VII VIII

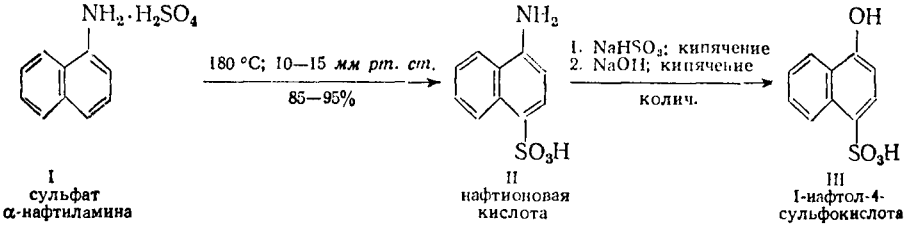
[1] Эрик Бойленд; родился в 1905 г. в Манчестере (Англия); доктор философии Манчестерского университета (ученик Гардена).

Интересно поведение *транс*-диолов II и VI при дегидратировании, катализируемом кислотами. Ненасыщенный диол II может образовывать карбониевый ион III, в котором заряд находится в соседстве с сопряженной системой и конечным продуктом является α-нафтол IV. Насыщенный диол VI дает аналогично стабилизованный ион VII, и в результате получается β-тетралон VIII.

Константа скорости (k^{20}) расщепления тетраацетатом свинца *транс*-диола VI равна 2,0; при расщеплении *цис*-изомера эта константа составляет 40.

27.10 Промежуточные продукты для синтеза азокрасителей*.—

Многие сульфокислотные производные α- и β-нафтолов и α- и β-нафтиламинов являются ценными промежуточными продуктами для производства азокрасителей. В промышленности разработаны различные эффективные методы получения важнейших представителей этого ряда. Последующие обобщения основываются главным образом на работах Фирц-Давида и Бланже (1938). По аналогии с образованием сульфаниловой кислоты, при нагревании при пониженном давлении в течение нескольких часов сульфата α-нафтиламина, последний перегруппировывается в 1-нафтиламин-4-сульфокислоту, или нафтионовую кислоту II. Путем реакции, обратной реакции Бухерера, протекающей при нагревании нафтионовой кислоты с водным раствором бисульфита натрия с последующим щелочным гидролизом бисульфитного продукта присоединения, она с количественным выходом превращается в 1-нафтол-4-сульфокислоту, или кислоту Невиля-Винтера (III):

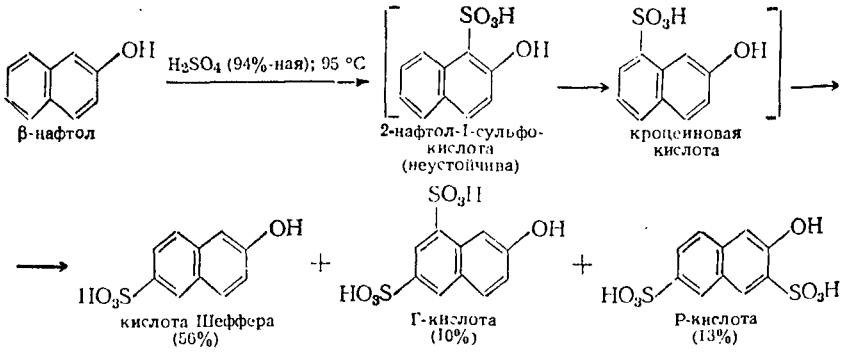


I сульфат α-нафтиламина

II нафтионовая кислота

III 1-нафтол-4-сульфокислота

При сульфировании β-нафтола получается смесь различных продуктов, основные из которых приведены на следующей схеме:



β-нафтол

2-нафтол-1-сульфокислота (неустойчива)

кроцеиновая кислота

кислота Шеффера (56%)

Г-кислота (10%)

Р-кислота (13%)

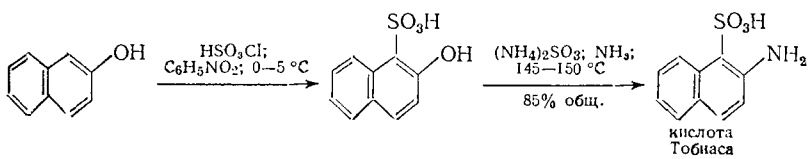
* Подробнее этот вопрос освещен в книгах: Н. Н. Ворожцов, Основы синтеза промежуточных продуктов и красителей, Госхимиздат, 1955; Н. Дональдсон, Химия и технология соединений нафталинового ряда, Госхимиздат, 1963.—*Прим. ред.*

Начальным продуктом, как было установлено путем сульфирования при низкой температуре, является 2-нафтол-1-сульфокислота; однако она чрезвычайно неустойчива и перегруппировывается в 8-сульфокислоту — кроцеиновую кислоту. При обычных условиях сульфирования, проводимого при температуре паровой бани, кроцеиновая кислота перегруппировывается в имеющую важное техническое значение 2-нафтол-6-сульфокислоту (кислоту Шеффера). При строгом соблюдении условий сульфирования β-нафтола кислота Шеффера является основным продуктом, однако наряду с ней образуются также 6,8- и 3,6-дисульфокислоты. Эти кислоты также применяются в качестве промежуточных продуктов в производстве красителей и называются соответственно Г- и Р-кислотами, так как получаемые из них красители имеют соответственно желтоватый (от немецкого gelb) и красноватый (от немецкого rot) оттенки. Реакционная смесь, полученная при сульфировании, содержит также небольшие количества 2-нафтол-1,6-дисульфокислоты и 2-нафтол-1,3,6-трисульфокислоты, но так как эти побочные продукты не имеют технического значения и усложняют выделение основных продуктов, реакционную смесь разбавляют водой и кипятят для того, чтобы полностью гидролизовать сульфогруппу в положении 1. Затем смесь разделяют, используя различную растворимость солей металлов и все три важных полупродукта — кислоту Шеффера, Г-кислоту и Р-кислоту получают в почти чистом виде с выходами, указанными на схеме.

Варьируя условия сульфирования, например, повышая количество и концентрацию серной кислоты и проводя реакцию при 60 °С, можно в качестве основного продукта получить Г-кислоту (выход 87—93%); эти условия благоприятствуют сохранению сульфогруппы в положении 8.

Кислота Шеффера при щелочном плавлении дает 2,6-диоксинафталин (т. пл. 218 °С); выход 51%.

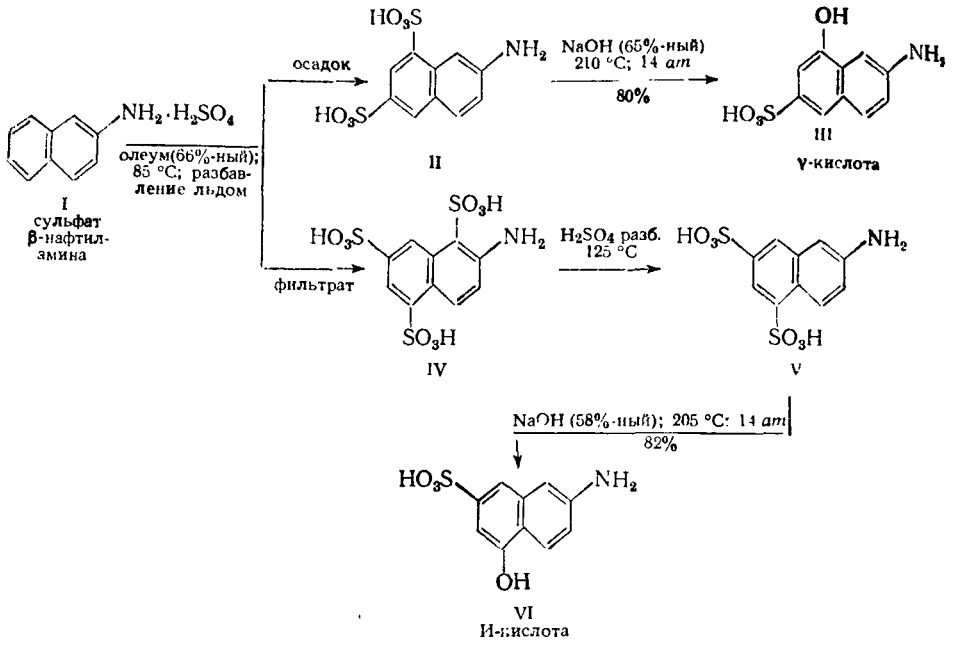
Если β-нафтол сульфировать серной кислотой даже при комнатной температуре, образующаяся вначале 2-нафтол-1-сульфокислота быстро перегруппировывается при каталитическом действии ионов водорода. Эту перегруппировку можно предотвратить, если суспензию β-нафтола в нитробензоле сульфировать хлорсульфоновой кислотой при температуре ледяной бани. Чистую 1-сульфокислоту можно выделить в виде натриевой соли при обработке реакционной смеси водой и хлористым натрием. Эта соль применяется в качестве исходного продукта для получения по реакции Бухерера 2-нафтиламин-1-сульфокислоты (кислоты Тобиаса).



Кислота Тобиаса также применяется в качестве полупродукта в производстве азокрасителей.

Из β-нафтиламина получают два ценных промежуточных продукта для синтеза красителей — γ-кислоту и Н-кислоту. Эти кислоты получаются в результате последовательного ряда реакций, из которых первой является сульфирование олеумом сульфата β-нафтиламина I.

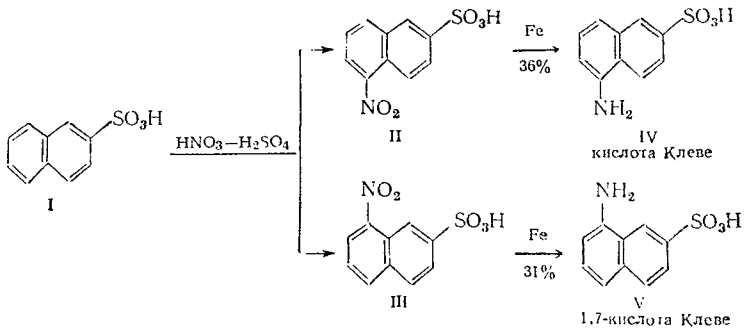
В данном случае амин присутствует в виде соли, и положительно заряженная аминогруппа оказывает дезактивирующее влияние на кольцо, с которым она связана, и, следовательно, направляет вступающие группы главным образом в другое кольцо.



При соответствующих условиях реакции основными продуктами ее являются 2-нафтиламин-6,8-дисульфокислота II и 2-нафтиламин-1,5,7-трисульфокислота IV. Дисульфокислота значительно менее растворима, чем трисульфокислота, и при добавлении к реакционной смеси определенного количества льда она осаждается почти в чистом виде. При сплавлении выпавшей в осадок 2-нафтиламин-6,8-дисульфокислоты II со щелочью она превращается в γ-кислоту III, так как α-сульфогруппа в положении 8 значительно более активна, чем β-сульфогруппа, находящаяся в положении 6. По технической терминологии γ-кислоту называют также аминонафтолсульфокислотой-2,8,6; функциональные группы нумеруются в том порядке, в котором они упоминаются в названии кислоты. Маточный раствор, остающийся после разбавления сульфурационной массы и отделения осадка кислоты II, содержит 2-нафтиламин-1,5,7-трисульфокислоту IV. Если этот разбавленный сернокислотный раствор нагревать до температуры 125 °С, то сульфогруппа, находящаяся в 1-, или α-положении, отщепляется и образуется 2-нафтиламин-5,7-дисульфокислота V.

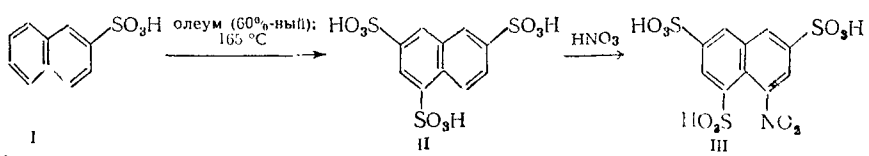
Сплавление кислоты V со щелочью протекает так же, как для изомера II, с преимущественной атакой α-сульфогруппы. При этом с 82%-ным выходом получается 2-амино-5-нафтол-7-сульфокислота (И-кислота).

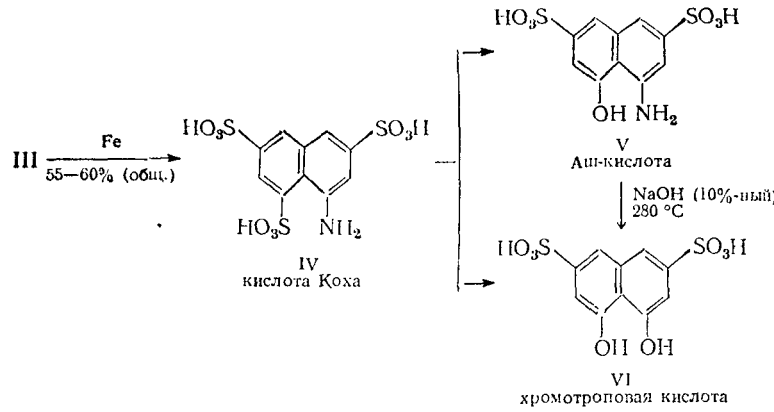
При мононитровании β-нафталинсульфокислоты I нитрогруппа вступает в α-положения 5 и 8, и при последующем восстановлении продуктов реакции образуется легко разделимая смесь 1-нафтиламин-6-сульфокислоты IV (кислоты Клеве) и 1-нафтиламин-7-сульфокислоты V (1,7-кислоты Клеве):



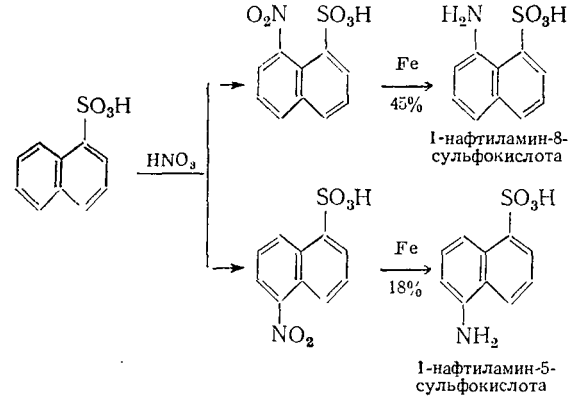
Если исходят из нафталина, то ни β-сульфокислоту, ни другие промежуточные соединения не выделяют. Нафталин сульфируют при 165 °С, как было описано выше, реакционную смесь охлаждают, разбавляют 85%-ной серной кислотой и нитруют 62%-ной азотной кислотой, поддерживая температуру 15 °С до тех пор, пока густая масса не станет достаточно подвижной для того, чтобы ее можно было перемешивать. Смесь нитронафталинсульфокислот восстанавливают в виде их натриевых солей действием порошкообразного железа в водной среде, слабо подкисленной уксусной или соляной кислотой. 1-Нафтиламин-7-сульфокислоту отделяют кристаллизацией в виде плохо растворимой натриевой соли, а кислоту IV осаждают из маточного раствора при подкислении. Оба эти соединения являются ценными полупродуктами в производстве красителей, и поскольку они дают азокрасители практически одного оттенка, то их часто применяют в виде смеси. Выходы, указанные на схеме для отдельных кислот, рассчитаны на нафталин.

Аш-Кислота и хромотроповая кислота могут быть получены из β-нафталинсульфокислоты в результате ряда последовательных реакций, из которых первой является дисульфирование. По аналогии с сульфированием сульфата β-нафтиламина (см. стр. 464) при обработке β-нафталинсульфокислоты (без ее выделения) 60%-ным олеумом две сульфогруппы вступают во второе кольцо в мета-положение по отношению друг к другу. При нитровании полученной нафталин-1,3,6-трисульфокислоты II замещение происходит только в одно возможное положение, которое не является ни орто-, ни пара-положением по отношению к вступившим сульфогруппам, и образуется соединение III. Восстановление этого соединения приводит к образованию соответствующего амина IV, так называемой кислоты Коха. Гидролиз α-сульфогруппы в положении 8 дает Аш-кислоту V (1-амино-8-нафтол-3,6-дисульфокислоту). Гидролиз осуществляется путем плавления кислоты Коха с водным (30%-ным) раствором щелочи в автоклаве при строго определенной (180 °С) температуре. При более высокой температуре гидролизуется также и аминогруппа и, следовательно, изменяя условия реакции, можно получить и хромотроповую кислоту VI (1,8-диоксинафталин-3,6-дисульфокислоту).



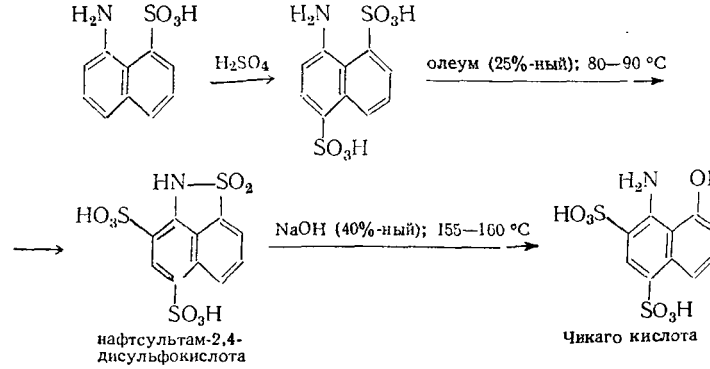


По аналогии с процессом получения кислоты Клеве (см. стр. 465) α-нафталинсульфокислоту (которая получается сульфированием нафталина при низкой температуре) можно последовательно нитрованием и восстановлением превратить в 1-нафтиламин-8-сульфокислоту (*пери*-аминосульфокислоту) и 1-нафтиламин-5-сульфокислоту.



1,8-Кислоту, которая получается в качестве основного продукта с выходом 45%, считая на нафталин, выделяют путем кристаллизации ее натриевой соли; 1,5-кислота выделяется в виде внутренней соли при подкислении маточного раствора.

1-Нафтиламин-8-сульфокислота используется для получения другого полупродукта в производстве красителей, а именно Чикаго-кислоты или 1-амино-8-нафтол-2,4-дисульфокислоты (1,8,2,4-кислота):



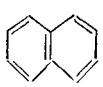
ВОПРОСЫ И УПРАЖНЕНИЯ

1. Укажите методы получения каждого из перечисленных ниже соединений, исходя из соответствующего монозамещенного производного нафталина:
а) β-бензоилнафталина;
б) α-нафтальдегида;
в) β-иоднафталина;
г) β-изопропилнафталина.
2. Укажите методы, при помощи которых из β-нафтола могут быть получены следующие соединения:
а) 2,6-диоксинафталин;
б) 1-амино-2-нафтол;
в) 1-нитрозо-2-нафтол;
г) 6-этил-2-нафтол;
д) 1-*н*-пропил-2-нафтол.
3. Укажите методы получения из β-метилнафталина каждого из перечисленных ниже соединений:
а) 1-амино-2-метилнафталина;
б) 2-метилнафталин-6-карбоновой кислоты;
в) 6-метил-2-нафтиламина.
4. Какие из следующих соединений могут быть получены исходя из α-нитронафталина или продукта его восстановления?
а) 1,5-диаминонафталин;
б) 1,3-дибромнафталин;
в) 2,4-диамино-1-нафтол.
5. Предложите путь синтеза фенантрена из нафталина.

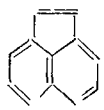
Глава 28*

НЕБЕНЗОИДНЫЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ И ПСЕВДОАРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

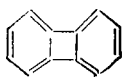
28.1 **Правило Хюккеля.**— Принимая во внимание, что атомы углерода в бензоле копланарны и число π-электронов (6) выражается формулой $4n+2$ (где n — целое число), немецкий физико-химик Хюккель в 1938 г. предсказал, что другие моноциклические системы, имеющие π-электронные центры, расположенные по кругу и способные к резонансу, должны обладать ароматическими свойствами в том и только в том случае, если число их π-электронов равно $4n+2$. Циклооктатетраен содержит 8 π-электронов, и так как эта система $(6n+2)$ не благоприятна для резонансной стабилизации, то молекула имеет форму ванны (см. также 16.6). Правило Хюккеля относится только к тем структурам, в которых все атомные орбиты, участвующие в π-электронной системе, являются периферийными, и поэтому попытки применения этого правила к конденсированным системам могут ввести в заблуждение. Так, правило Хюккеля приложимо к нафталину (10 *э*), но оно не годится в случае ароматических соединений типа аценафтилена (12 *э;* т. пл. 93 °С), дифенилена (10 *э;* т. пл. 110 °С) или пирена (14 *э*).



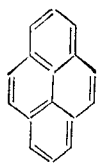
нафталин



аценафтилен



дифенилен

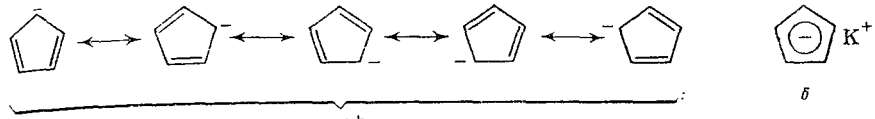


пирен

28.2 **Ароматические анионы.** Ароматический характер тиофена, пиррола и фурана обусловлен наличием у них секстета электронов, состоящего из четырех π-электронов двойных связей и неподеленной пары электронов гетероатома. Циклопентадиен формально аналогичен этим гетероциклам, но, вследствие отсутствия неподеленной пары электронов у насыщенного атома углерода, он полностью лишен

* Перевод М. Н. Колосова.

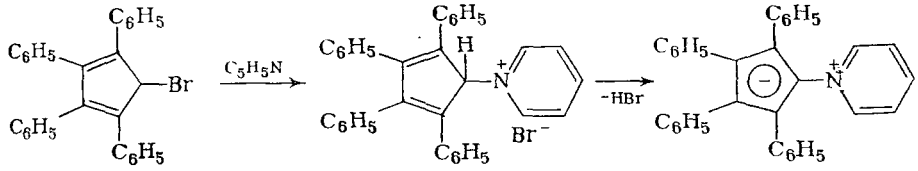
ароматических свойств. Однако, в соответствии с правилом Хюккеля, циклопентадиенильный анион устойчив. Действительно, еще Тиле в 1901 г. установил (см. том I; 13.19), что циклопентадиен содержит кислотный атом водорода и реагирует с гранулированным калием, образуя циклопентадиенилид калия, который может быть описан пятью резонансными структурами *а* или суммарной формулой *б*, показывающей, что заряд распределен между пятью углеродиыми атомами:



а

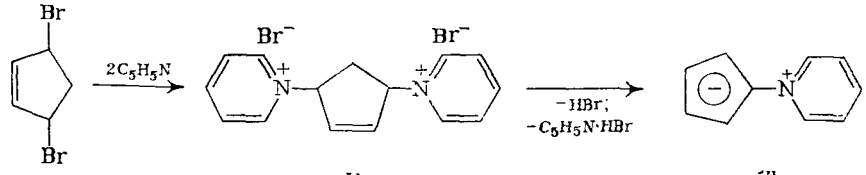
б

Соответствующий циклопентадиенилмагнийбромид был получен Гриньяром при взаимодействии циклопентадиена с C_2H_5MgBr. Примером известных в настоящее время соединений с сильно выраженными ионными свойствами являются циклопентадиенилиды пиридиия. При взаимодействии 1-бром-2,3,4,5-тетрафенилциклопентадиена I с пиридином образуется желтая соль II, которая при встряхивании с водой и спиртом (лучше — с добавлением щелочи в качестве катализатора) превращается в сине-пурпурный илид III:



I II III

В результате реакции пиридина с дибромциклопентеном IV возникает соль V, которая легко теряет бромистый водород с образованием илида VI (Ллойд, 1955, 1958):

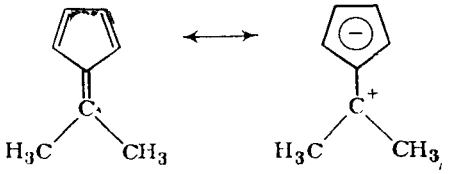


IV V VI

При взаимодействии с триметиламином и трифенилфосфином дибромид IV образует триметиламмониевый и трифенилфосфониевый илиды (Рамирец, 1957). Илид VI окрашен в красно-коричневый цвет и обладает сильнополярным характером, о чем свидетельствует очень разнообразная интенсивность и оттенки окраски его растворов. В этом отношении существенное значение имеет также высокий дипольный момент (7,0 D) циклопентадиенилида трифенилфосфония.

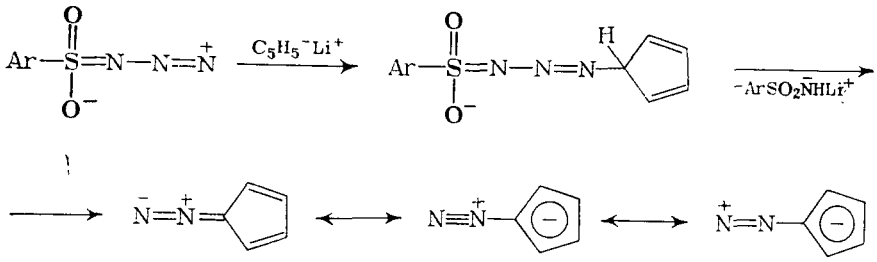
Интересную группу небензоидных углеводородов с умеренной ароматичностью представляют фульвены (см. том I; 13.19). Так, 6,6-диметилфульвен имеет дипольный момеит 1,48 D, причем отрицательным

концом диполя является кольцо (Тиц, 1956). Это свидетельствует об участии в резонансе илидной формы.

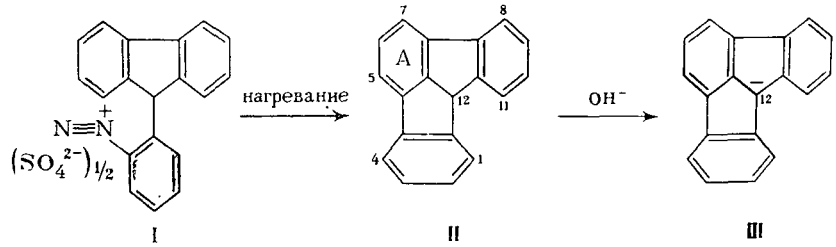


И действительно, у фульвена энергия резонанса составляет 11,9 *ккал/моль* (Дей, 1957). Таким образом, вследствие наличия экзоциклической двойной связи в пятичленном кольце может возникнуть секстет π-электронов.

Деринг (1953) действием циклопентадиениллития на *п*-толуолсульфонилазид получил родственный диазоциклопентадиен. Продукт представляет собой весьма устойчивое темно-красное соединение (т. кип. 53 °С при 50 *мм рт. ст.*), в котором положительный заряд сосредоточен на атоме азота:



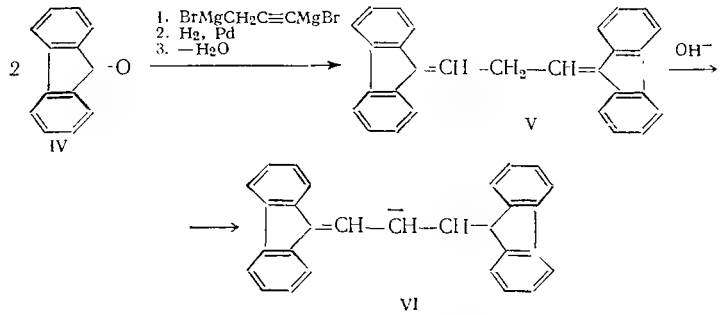
Рапопорт (1960) синтезировал из 9-*о*-аминофенилфлуорена неизвестный ранее углеводород флуораден II. Прибавлением водного раствора нитрита натрия к суспензии труднорастворимого сульфата аминофенилфлуорена в уксусной кислоте был получен раствор сульфата диазония I, который после добавления серной кислоты был подвергнут термическому разложению. Хроматографированием на промытой кислотой окиси алюминия из реакционной смеси были выделены 9-*о*-оксифенилфлуорен (69%) и чувствительный к действию оснований флуораден II (т. пл. 130 °С; выход 23%):



Кольцо А флуорадена обладает высокой реакционной способностью (легко гидрируется и окисляется надбензойной кислотой) и, следовательно, является напряженным и искривленным. Флуораден обладает заметной кислотностью, о чем свидетельствует легкость его дейтерирования, протекающего уже при простом кипячении с окисью дейтерия. Кислотность флуорадена (по сравнению с 9-*о*-оксифенилфлуореном) в 20%-ном водном метаноле равна $pK_{кI} = 11$. Она обусловлена напряжени-

ем в молекуле флуорадена и тем, что анион III стабилизован резонансом.

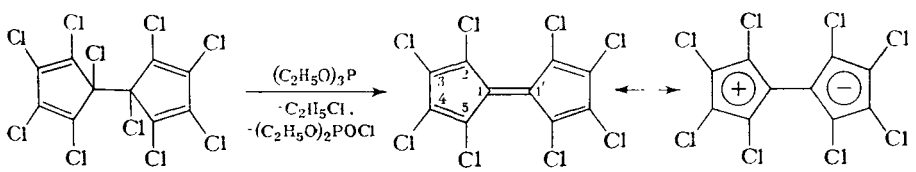
Кун (1961) конденсацией флуоренона IV с ацетиленовым дигриньяровским производным, избирательным гидрированием и дегидратацией синтезировал 1,5-бис-дифенилленпентадиен-1,4 (V), который плавится при 180 °С. Этот углеводород в растворе тетрагидрофурана при действии 0,1 н. едкого натра в отсутствие кислорода образует темно-синий анион VI:



IV V VI

Анион VI сохраняется, не изменяясь, в достаточно глубоком вакууме. При действии на него избытком воды, не содержащей растворенного кислорода, регенерируется оранжевый углеводород V, кислотность которого выше кислотности флуорадена. Очевидно, кислотность углеводорода V обусловлена его планарной структурой, поскольку 1,1,5,5-тетрафенилпентадиен-1,4, в котором фенильные группы не копланарны, не образует аниона в присутствии воды. В отличие от флуорадена, углеводород Куна V не напряжен. Его анион VI отвечает правилу Хюккеля ($4\times7+2=30$ электронов), тогда как анион флуорадена, имеющий 20 электронов, не соответствует норме, необходимой для ароматической устойчивости.

Марк (1961) дехлорированием декахлор-бис-циклопентадиенила I триэтилфосфитом получил перхлорфульвален (октахлорфульвален) II. Это интересное соединение образует темно-фиолетовые кристаллы, которые, не плавясь, разлагаются при 200 °С.



I II III

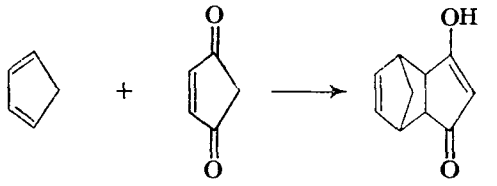
При определении строения этого соединения при помощи двухмерных рентгенограмм (Уитли, 1961) было установлено, что две половины молекулы не копланарны и угол между ними составляет 41°, все атомы хлора выступают из плоскостей пятичленных колец, углерод-углеродные связи имеют следующую длину (Å ±0,03 Å):

C_1-C_1'	1,49	C_3-C_4	1,39
C_1-C_2	1,48	C_4-C_5	1,36
C_2-C_3	1,39	C_5-C_1	1,47

Из этих данных следует, что молекула перхлорфульвалена в значительной мере обладает биполярной структурой (III).

Октахлорфульвален II был также получен в качестве основного продукта (с выходом 48%) при термическом дехлорировании гексахлорциклопентадиена пропусканием последнего через трубку с железной ватой при 500 °С и 0,1 *мм рт. ст.* (Гинсберг, 1962). Образующийся при этом в меньшем количестве (выход 22%) декахлор-бис-циклопентадиенил I может быть превращен в перхлорфульвален пропусканием через заполненную железом колонку. При дехлорировании гексахлорциклопентадиена при сравнимой температуре и давлении, но без железа, в качестве основного продукта получается с выходом 90% октахлорнафталин (т. пл. 199 °С), а выход декахлор-бис-циклопентадиенила I составляет только 5%.

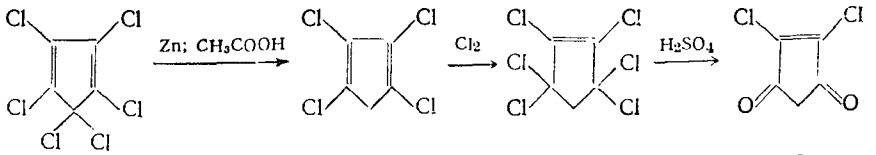
Циклопентен-2-дион-1,4 (II) легко реагирует с циклопентадиеном I, образуя аддукт III, который, подобно циклопентандиону-1,3, полностью енолизован:



I II III

Используя это свойство аддукта, можно колориметрически определять его образование при конкурентной реакции эквимолекулярных количеств данного диенофила и малеинового ангидрида с одним эквивалентом циклопентадиена. Из результатов таких определений следует, что реакционная способность циклопентендиона в четыре раза меньше реакционной способности малеинового ангидрида.

Дальнейшее исследование этого интересного енднона проводилось Де Пюи (1960) параллельно с Мак-Би[1] (1955, 1956) и Редигом[2] (1955, 1961), изучавшими его легкодоступное 2,3-дигалоидпроизводное. 2,3-Дихлорциклопентен-2-дион-1,4 (VII), открытый в 1898 г. Цинке (т. пл. 163 °С), легко получается из гексахлорциклопентадиена IV в результате восстановления цинком и уксусной кислотой до тетрахлорпроизводного V, 1,4-присоединения хлора с образованием соединения VI и последующего гидролиза концентрированной серной кислотой при 50—60 °С:



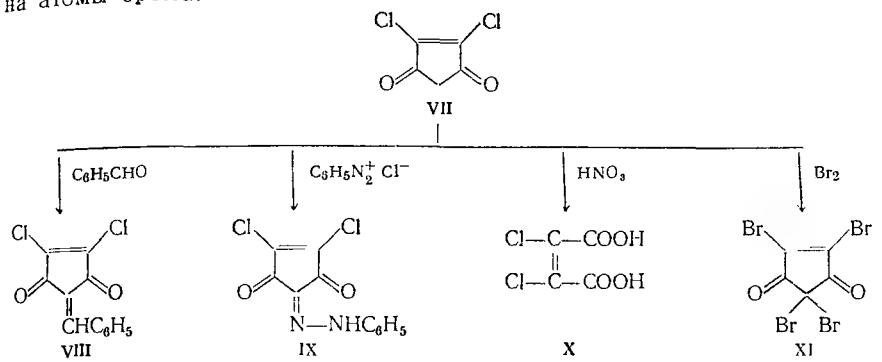
IV V VI VII

Подобно самому циклопентендиону, дихлорендион VII легко реагирует с бензальдегидом, образуя бензилиденовое производное VIII, и сочетается с солями фенилдиазония; продукты последней реакции, как

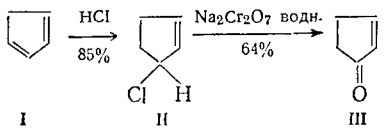
[1] Эрл Т. Мак-Би; родился в 1906 г. в Бреймере (штат Миссури, США); доктор философии университета в Пардью (ученик Хасса).

[2] Альфред Редиг; родился в 1910 г. в Дюссельдорфе.

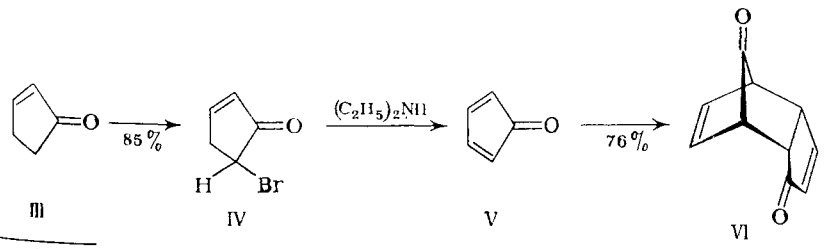
показывают их ИК- и УФ-спектры, являются не азосоединениями, а гидразоиами IX. Дихлорциклопентендион VII чувствителен к действию оснований, но очень устойчив по отношению к кислотам. Однако при действии горячей азотной кислоты он окисляется до дихлормалеиновой кислоты X (выход 47%). При взаимодействии с бромом в уксусной кислоте происходит замещение бромом двух атомов водорода в положении 5 и, кроме того, два атома хлора под влиянием HBr также заменяются на атомы брома:



Циклопентадиенон как таковой неизвестен, но его димер теперь доступное вещество. Ключевым промежуточным соединением для его синтеза является циклопентенон III, который может быть получен в значительном количестве по методу Альдера (1956) из циклопентенилхлорида II, образующегося в свою очередь при присоединении хлористого водорода к циклопентадиену. Хлорпроизводное II после очистки перегонкой можно гидролизовать раствором бикарбоната натрия до соответствующего спирта. Однако наиболее удобно получать ненасыщенный кетон III в одну стадию прибавлением хлорида II к водному раствору бихромата:



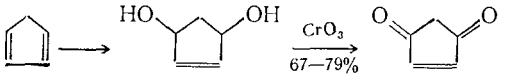
Хафнер[1] (1961) действием N-бромсукцинимида при облучении превратил кетон III в 5-бромциклопентенон IV. Атом брома в последнем соединении очень легко обменивается на гидроксил (действием AgOH), а при взаимодействии с диэтиламином в эфире происходит дегидрогалоидирование до циклопентадиенона V, немедленно димеризующегося в дициклопентадиенон VI, который и выделяется из эфирного фильтрата после удаления осадка бромистого диэтиламмония:



[1] Клаус Хафнер; родился в 1927 г. в Потсдаме (Германия); доктор философии Марбургского университета (ученик Меервейна).

Димер VI образует бесцветные кристаллы, т. пл. 104 °С (из гексана) и имеет карбонильные полосы в ИК-спектре при 1780 $см^{-1}$ (кетогруппа в мостике) и 1708 $см^{-1}$ (сопряженный кетон). Попытки уловить промежуточный циклопентадиенон V путем проведения дегидрогалоидирования в присутствии различных диенофилов оказались безуспешными, и только с фенилацетиленом было получено небольшое количество соответствующего аддукта.

Циклопентадиенон не может существовать по той причине, что илидная структура у него невозможна, так как кислород более электроотрицателен, чем углерод. Сходным образом циклопентен-2-дион-1,4 (т. пл. 36 °С) является полностью кетоном; енольная форма представляла бы собой оксициклопентадиенон (Де Пюи[1], 1959). Желтый дикетон получается при окислении циклопентен-2-диола-1,4 хромовой кислотой в перемешиваемой эмульсии хлористого метилена и разбавленной серной кислоты:



(в смеси с изомерами)

Смесь диолов, приготовленная из циклопентадиена через моноэпоксид, при фракционировании дает около 70% циклопентен-2-диола-1,4 и 30% циклопентен-3-диола-1,2.

28.3 Ферроцен. — Наиболее поразительный пример ароматичности пятичленного кольца представляет ферроцен (дициклопентадиенилжелезо). Это устойчивое кристаллическое оранжевое соединение (т. пл. 173 °С) было получено в 1951 г. Кили и Посоном[2] при реакции циклопентадиена в эфире с бромистым этилмагнием и хлорным железом. Реактив Гриньяра восстанавливает хлорное железо до хлористого железа и превращает углеводород в бромистый циклопентадиенилмагний, после чего реакция протекает по уравнению:

$$2C_5H_5MgBr + FeCl_2 \longrightarrow \underset{\text{ферроцен}}{(C_5H_5)_2Fe} + MgBr_2 + MgCl_2$$

Удобный метод получения ферроцена основан на взаимодействии циклопентадиена с железом и хлорным железом в присутствии диэтиламина (Уилкинсон):

$$6C_5H_6 + 2FeCl_3 + Fe + 6(C_2H_5)_2NH \xrightarrow[73-84\%]{} 3(C_5H_5)_2Fe + 6(C_2H_5)_2NH\cdot HCl$$

По другому методу, циклопентадиен нагревают с железом или с карбонилом железа, либо пропускают в смеси с водородом над окисью железа:

$$2C_5H_6 + 2Fe(CO)_5 \xrightarrow{135\ ^\circ C} (C_5H_5)_2Fe_2(CO)_4 \xrightarrow{250\ ^\circ C} (C_5H_5)_2Fe$$

Синтез по этому методу может быть проведен в две стадии и обладает тем преимуществом, что полученное из циклопентадиена промежуточное карбонильное соединение можно нагреванием с замещенным циклопентадиеном превратить в замещенный ферроцен:

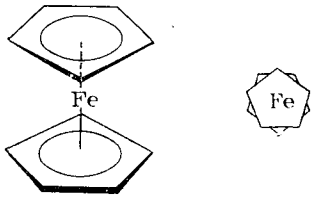
$$(C_5H_5)_2Fe_2(CO)_4 + 2C_5H_5R \longrightarrow 2C_5H_5FeC_5H_4R + 4CO + H_2$$

---

[1] Чарльз Г. Де Пюи; родился в 1927 г. в Детройте (США); доктор философии Иэльского университета (ученик Деринга).

[2] Петер Л. Посон; родился в Бамберге (Германия); доктор философии университета в Шеффилде (ученик Хеуорса).

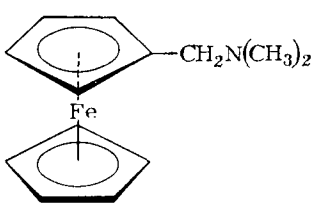
Структурная формула ферроцена была в 1952 г. независимо выведена Уилкинсоном, Вудвордом с сотрудниками и Э. Фишером[1]. Два циклопентадиеновых аниона соединяются с ионом двухвалентного железа с образованием полностью ковалентной нейтральной молекулы, имеющей биконическое строение. Из данных рентгеноструктурного анализа следует, что молекула ферроцена центросимметрична, оба кольца лежат в параллельных плоскостях и все углеродные атомы равноудалены от центрального атома железа:



Ферроцен

Ферроцен диамагнитен и не имеет дипольного момента, полосы валентных колебаний С—Н в ИК-спектре находятся при 2075 $см^{-1}$, что лежит в пределах, характерных для валентных полос С—Н бензоидных соединений. Ферроцен не изменяется при 400 °С; он устойчив также по отношению к щелочам и (в отсутствие кислорода) к кислотам. При действии кислотных окислителей он превращается в значительно менее устойчивый синий катион $[(C_5H_5)_2Fe]^+$. Поскольку ферроцен летуч с парами воды, перегонка с паром является хорошим приемом его очистки.

По химическим свойствам ферроцен более ароматическое соединение, чем бензол, в том смысле, что он имеет бóльшую склонность к электрофильному замещению и труднее вступает в реакции присоединения. Характерными для ферроцена реакциями замещения являются ацилирование по Фриделю — Крафтсу, сульфирование, меркурирование и металлирование бутиллитием и фенилнатрием; ферроцен проявляет также высокую реакционную способность при свободнорадикальном арилировании солями диазония. Нуклеофильные реакции замещения ферроцена не описаны. О высокой реакционной способности ферроцена свидетельствуют его взаимодействие с N-метилформанилидом, приводящее к образованию ферроценальдегида, и реакция с бис-(диметиламино)-метаном в присутствии фосфорной кислоты с образованием N,N-диметиламинометилферроцена I.

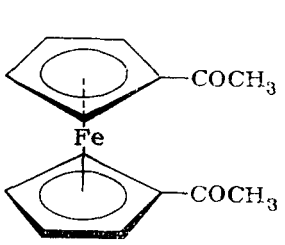


I

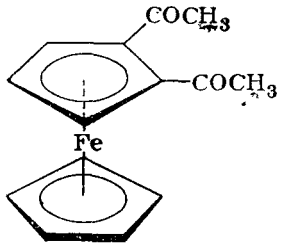
Иодметилат N,N-диметиламинометилферроцена при действии цианистого калия превращается в ферроценилацетонитрил, а при щелочном гидролизе — в оксиметилферроцен (Хаузер, 1960).

[1] Эрнст Отто Фишер; родился в 1918 г. в Мюнхене (Германия); доктор философии Мюнхенской высшей технической школы (ученик Хибера).

Ацилирование по Фриделю — Крафтсу может быть проведено при помощи малоактивных катализаторов, например H_3PO_4. При реакции с хлористым ацетилом и избытком хлористого алюминия в качестве основного продукта получается 1,1′-диацетилферроцен II; свободное вращение вокруг простой связи исключает существование дополнительных изомеров подобного типа. Заключение о строении этого вещества было сделано на основании того факта, что при окислении гипогалогенитами оно дает ферроцендикарбоновую кислоту, имеющую $pK_{к1}=6{,}5$ и $pK_{к2}=7{,}6$; отсутствие большого разрыва между двумя константами диссоциации показывает, что карбоксильные группы находятся не в одном кольце. А. Н. Несмеянов[1], Д. Н. Курсанов[2], М. Е. Вольпин и др. (1956) доказали строение 1,1′-диацетилферроцена путем расщепления. В результате превращения в диэтильное производное и гидрирования в жестких условиях был получен этилциклопентан с выходом выше 50%. Изомерному диацетилферроцену III, выделенному в небольшом количестве путем хроматографии, было приписано 1,2-расположение ацетильных групп, поскольку было найдено, что получающаяся из него дикислота образует мономерный ангидрид.



II



III

Об устойчивости пятичленных колец ферроцена к реакциям присоединения свидетельствует тот факт, что у производных ферроцена, имеющих фенильные группы или бензольные кольца, сочлененные с пятичленными циклами, гидрируются фенильные группы или конденсированные кольца без затрагивания ферроценовой системы (Э. О. Фишер, 1954).

Олефиновые связи винилферроцена, получающегося из ацетилферроцена в результате восстановления боргидридом натрия и дегидратации, проявляют чрезвычайно высокую активность (Клейнберг, 1962). Так, слабые кислоты — уксусная и азотистоводородная — присоединяются к двойной связи винильной группы в отсутствие катализаторов с образованием α-замещенных этильных производных. Попытка получить из 1,1′-диацетилферроцена II дивинилферроцен привела к получению циклического простого эфира (Уинслоу, 1961).

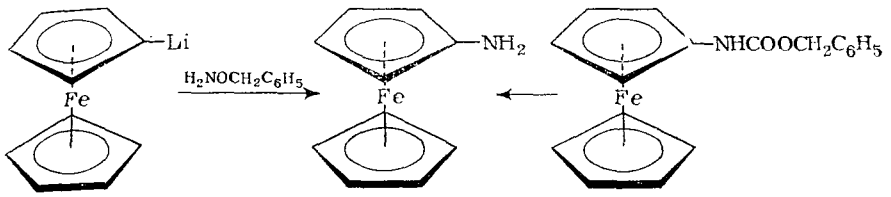
По-видимому, заместитель, находящийся в одном из колец ферроцена, способен проявлять трансаннулярное активирующее или дезактивирующее влияние на заместитель, расположенный в другом кольце. Так, ацилирование по Фриделю — Крафтсу в присутствии мягко действующих катализаторов (BF_3, $SnCl_4$ и особенно H_3PO_4) останавливает-

[1] Александр Николаевич Несмеянов; родился в 1899 г. в Москве; доктор химических наук; действительный член АН СССР; профессор Московского государственного университета; лауреат Ленинской премии 1966 г.

[2] Дмитрий Николаевич Курсанов; родился в 1899 г. в Москве; доктор химических наук; чл.-корр. АН СССР. — *Прим. ред.*

ся после введения одной ацильной группы. Реакция с таким активным реагентом, как хлорсульфоновая кислота, приводит исключительно к образованию моносульфопроизводного.

Ферроцен легко окисляется и поэтому не способен к прямому замещению под действием азотной кислоты или галоидов. Ферроценилламин V получается при реакции ферроценилиития IV с О-бензилгидроксиламином (реакция Кочешкова), а также при расщеплении ферроценкарбоновой кислоты по Курциусу, через эфир, гидразид, азид и бензилуретан VI:

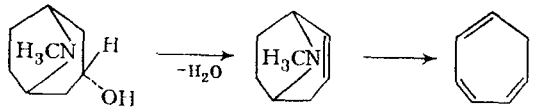


IV V VI

Амин V очень чувствителен к действию воздуха, а также к нагреванию; провести его диазотирование не удалось. Представляют интерес галоидферроцены, получаемые действием галоидов на меркуроферроцен. Они не образуют гриньяровских производных и не вступают с медью в реакцию Ульмана.

Исследования по ароматическому замещению, проведенные на дициклопентадиенильных производных рутения и осмия, показывают, что реакционная способность прогрессивно уменьшается с увеличением атомной массы металла, вероятно, из-за увеличения прочности связей кольцо — металл Трикарбонил циклопентадиенилмагния претерпевает ацилирование и алкилирование по Фриделю — Крафтсу и по своей реакционной способности занимает промежуточное положение между анизолом и бензолом и, следовательно, значительно уступает в этом отношении ферроцену. Рутеноцен (т. пл. 200 °С) получают прибавлением циклопентадиена к суспензии натрия в 1,2-диметоксиэтане (хороший растворитель для циклопентадиенилнатрия) до прекращения выделения водорода с последующим прибавлением смеси треххлористого и металлического рутения и нагреванием в атмосфере азота; выход 56—69%.

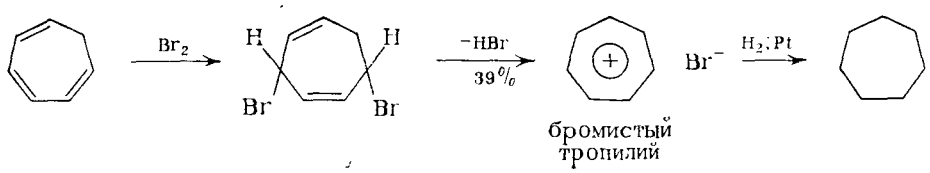
28.4 Катион тропилия. Алкалоид атропин получил свое название в связи с тем, что был выделен из растения *Atropa belladonna*. Когда установили, что он представляет собой сложный эфир, кислотный и спиртовый продукты его гидролиза назвали троповой кислотой и тропином. В конце концов было установлено, что троповая кислота является α-оксиметилфенилуксусной $C_6H_5CH(CH_2OH)COOH$, а тропин — циклогептанолом, имеющим N-метильный мостик, как это видно из формулы. В процессе одного из ранних исследований строения тропина Мерлинг (1891) путем дегидратации и двух гофмановских расщеплений превратил этот аминоспирт в ненасыщенный углеводород, который был назван тропилиденом:



тропин тропилиден

Мерлинг считал это вещество метилиденциклогексадиеном и не исследовал далее сделанное им интересное наблюдение, что жидкий дибромид тропилидена при нагревании медленно теряет бромистый водород, превращаясь частично в бромистый бензил и частично в кристаллическое желтое бромсодержащее вещество, нерастворимое в эфире.

Вильштеттер (1898) установил истинное строение тропилидена, а в 1901 г. синтезировал этот углеводород, но не обратил внимания на желтое солеобразное вещество, и эта проблема оставалась нерешенной еще полвека. Наконец, в 1954 г. Деринг заметил, что тропилиден дает возможность проверить еще одно из предсказаний правила Хюккеля. На основании этого правила можно было предвидеть ароматический характер не только аниона циклопентадиена, что уже было подтверждено экспериментально, но и аналогичную резонансную стабилизацию катиона циклогептатриена, иона тропилия. Присоединением к тропилидену 1 *моль* брома был получен жидкий дибромид, из которого при нагревании при 70 °С (1 *мм рт. ст.*, 9 *ч*) было получено вещество, кристаллизующееся из этанола в виде желтых призм (т. пл. 203 °С). Это вещество нерастворимо в эфире, но легко растворяет в воде с образованием раствора, из которого азотнокислое серебро осаждает бромид серебра; при гидрировании оно дает циклогептан:



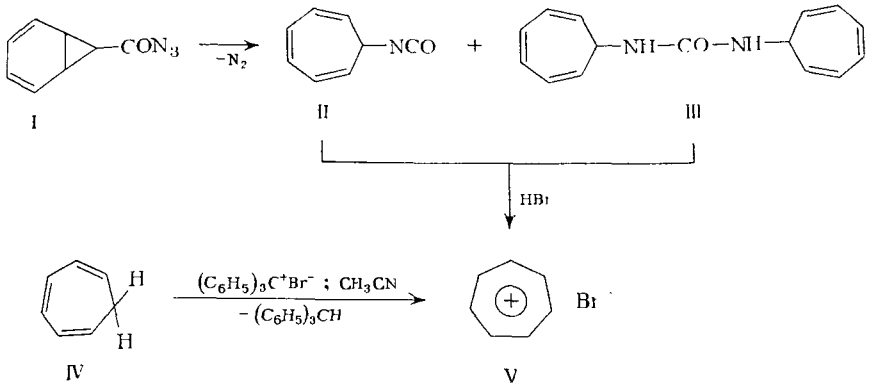
бромистый тропилий

Эти свойства ясно указывают, что вещество представляет собой соль — бромистый тропилий. Простота ИК-спектра соединения, в котором имеются лишь четыре достаточно интенсивные полосы, согласуется с высоко симметричной структурой шести-π-электронного иона. М. М. Шемякин (1958) доказал эквивалентность всех семи углеродных атомов тропилия. Из бензола и $^{14}CH_2N_2$ реакцией Бюхнера был получен меченый по метиленовой группе тропилиден, превращенный затем в меченый бромистый тропилий. При взаимодействии этой соли с бромистым фенилмагнием получили меченый фенилциклогептатриен, который окисляли перманганатом калия до бензойной кислоты. Если заряд в тропилиевом ионе полностью делокализован, то радиоактивность бензойной кислоты должна составлять 14,3% от радиоактивности исходного бромида тропилия; экспериментально найденная величина оказалась равной 13,4%.

Путь синтеза бромистого тропилия, описанный Дьюаром[1] и Пти (1956), заключается во взаимодействии бензола с диазоуксусным эфиром (реакция Бюхнера), в превращении образующегося эфира в азид норкарадиенкарбоновой кислоты I и разложении этого азида нагреванием в бензоле с образованием жидкого изоцианата II и высокоплавкого вещества III, для которого позднее было доказано (Деринг, 1961) строение дизамещенного производного мочевины. Соединения II и III

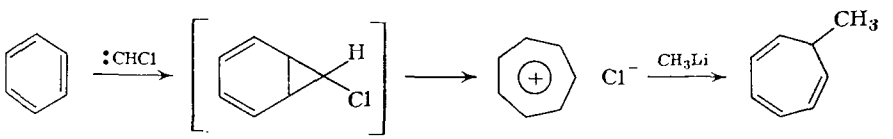
[1] Майкл Дж. С. Дьюар; родился в 1918 г. в Амедначаре (Индия); доктор философии Оксфордского университета (ученик Кинга).

при действии бромистого водорода дают бромид тропилия V:



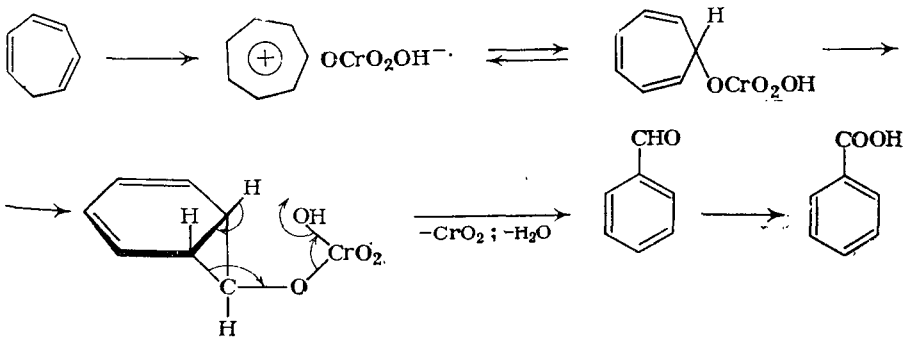
Другой метод заключается в отщеплении гидрид-иона от циклогептатриена IV при реакции с солью тритилия в ацетонитриле или жидком сернистом ангидриде (Даубен мл., 1957).

В 1960 г. Г. и Л. Клосс сообщили об образовании хлористого тропилия в качестве промежуточного продукта при реакции бензола с хлоркарбеном, получающимся из хлористого метилена и метиллития. Хлорноркарадиен, если он действительно является промежуточным соединением в этой реакции, перегруппировывается в хлористый тропилий, который присоединяет метиллитий с образованием 7-метилциклогептатриена-1,3,5:



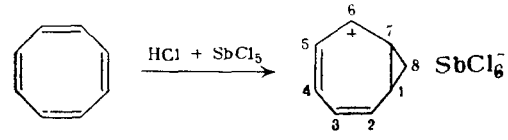
Позднее эти авторы нашли (1961), что хлоркарбен присоединяется к фенолляту лития, образуя 2-метилциклогептадиен-3,5-он наряду с некоторым количеством тропона.

В 1957 г. Дёринг установил, что бромистый тропилий окисляется окисью серебра в воде или хромовой кислотой в уксусной кислоте до бензальдегида, и высказал предположение, что реакция протекает с образованием и перегруппировкой соответствующего спирта по механизму, изображенному ниже:



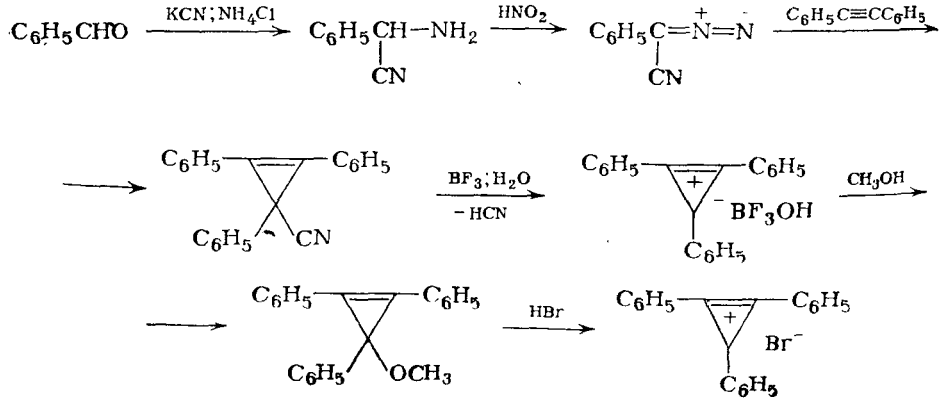
Окисление хромовой кислотой самого циклогептатриена или его 1-карбоксипроизводного до ароматической кислоты в принципе может протекать либо аналогичным путем, либо с образованием и перегруппировкой 4,5-эпоксида (Дьюар, 1958). Чтобы решить этот вопрос, Юппе (1961) окислил меченый ^{14}C-циклогептатриен до бензойной кислоты, а последнюю превратил реакцией Шмидта и ацетилированием в ацетанилид и двуокись углерода. Полученная двуокись углерода содержала $^1/_7$, а ацетанилид $^6/_7$ радиоактивности исходного вещества; отсюда следует, что реакция протекает через симметричное промежуточное соединение, т. е. ион тропилия.

Пти[1] с сотрудниками обнаружил (1962), что если к эквимолекулярным количествам циклооктатетраена и хлористого водорода в нитрометане прибавить пятихлористую сурьму и реакционную смесь разбавить бензолом, то с высоким выходом выделяется светло-желтая соль, представляющая собой гексахлорантимонат гомотропилиевого катиона:



Эта соль нерастворима в неполярных растворителях и разлагается во влажной атмосфере. С циклогептатриеном она реагирует с образованием гексахлорантимоната тропилия (выход около 40%).

28.5 Катион циклопропенилия. — Бреслау[2] (1958—1961) осуществил синтез и продемонстрировал устойчивость замещенных циклопропенилиевых катионов. В первом его синтезе α-амино-α-толунитрил, полученный по методу Н. Д. Зелинского (1906), был превращен в α-фенилдиазоацетонитрил, из которого взаимодействием с дифенилацетиленом получался цианистый 1,2,3-трифенилциклопропенил (т. пл. 146 °С; общий выход 3%). Это ковалентное соединение при обработке эфиратом трехфтористого бора, содержащим небольшое количество воды, образует высокоплавкую (т. пл. 300 °С, разл.) нерастворимую в эфире соль — оксифторборат трифенилциклопропенилия, в действительности представляющий собой смешанную соль.



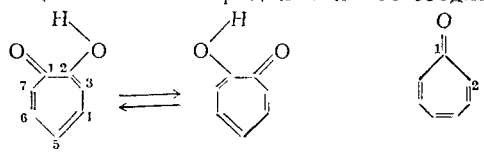
[1] Роланд Пти; родился в 1927 г. в Аделаиде (Австралия); доктор философии Аделаидского и Лондонского университетов.

[2] Рональд Бреслау; родился в 1931 г. в Ровее (штат Нью-Джерси, США); доктор философии Гарвардского университета (ученик Вудворда).

Реакция этого вещества с метиловым спиртом приводит к образованию ковалентного метилового эфира (т. пл. 70 °С), который при действии бромистого водорода в эфире дает нерастворимый в эфире солеобразный циклопропенилийбромид, плавящийся при 217 °С (разл.).

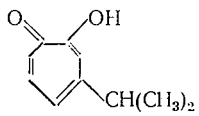
Бреслау получил и другие устойчивые циклопропенилиевые соли, в том числе соль, содержащую только алифатические заместители: перхлорат 1,2-ди-*н*-пропилциклопропенилия.

28.6 **Трополоны.** К числу давно известных представителей этой группы принадлежат: образуемая одной из плесеней стипитатовая кислота, алкалоид колхицин и красящее вещество пурпурогаллин — C_{11}-соединение, которое найдено в природе и может быть получено окислением пирогаллола. Все три эти вещества были подробно исследованы, но их строение оставалось неустановленным, и никто не подозревал, что между ними есть что-либо общее. В 1945 г. Дьюар в Англии, заметив, что циклогептатриенолон должен обладать ароматическими свойствами, поскольку для него возможны две структуры Кекуле, назвал это еще неизвестное родоначальное соединение тропололоном



тропололон тропон

и предложил тропололоновое строение для стипитатовой кислоты и колхицина. Независимо от него Нозое[1], исследовавший эфирное масло растущего на Тайване кедра *Taiwan Hinoki*, выделил в 1936 г. фенолоподобное вещество, образующее красный комплекс с солью железа. В 1940 г. Нозое установил, что это вещество, которое он назвал хинокитиолом, содержит α-енолоновую группировку в ненасыщенном семичленном кольце и обладает в высокой степени ароматическим характером. Хинокитиол представляет собой 4-изопропилтрополон.



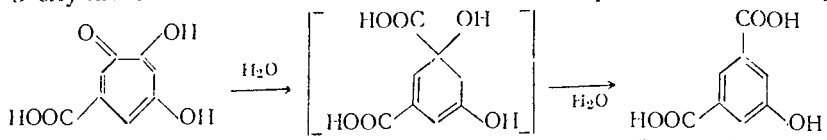
хинокитиол

Из природных источников были также выделены 3- и 5-изопропильные производные. Стипитатовая кислота является 4-окси-6-карбокси-производным тропололона.

Тропололоны обладают фенольными свойствами (положительная реакция с хлорным железом) и по своей кислотности ($pK \sim 7$) занимают промежуточное положение между фенолом и уксусной кислотой. Они вступают в реакции замещения с бромом и азотной кислотой и сочетаются с диазотированными аминами. Их енольная гидроксильная группа легко алкилируется (диазометаном), но ацилируется с некоторым трудом. Тропололоны устойчивы к окислению перманганатом калия и нелегко гидрируются; они не проявляют явных кетонных свойств, хотя после полного или частичного гидрирования кетогруппа реагирует нормально. Вероятно, отсутствие кетонных свойств, а также кислотный характер и устойчивость к ацилированию объясняются тем, что трополон являет-

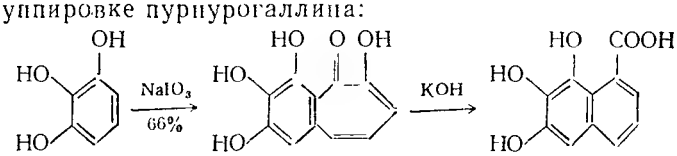
[1] Тетсуо Нозое; родился в 1902 г. в Сендаи (Япония); доктор наук Имперского университета в Осака.

ся винилогом карбоновой кислоты, у которого компоненты карбоксильной группы (O и OH) разделены системой сопряженных связей. Другой характерной реакцией трополонов является перегруппировка типа бензиловой, протекающая под действием щелочи при 300 °C и приводящая в случае стипитатовой кислоты к 5-оксиизофталевой кислоте:



стипитатовая кислота — 5-оксиизофталевая кислота

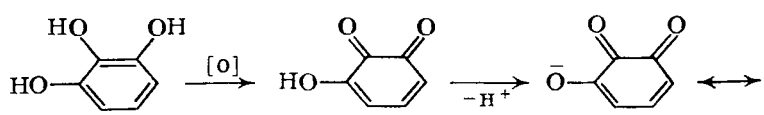
Пурпурогаллин, содержащийся в разных чернильных орешках, был получен в 1869 г. окислением пирогаллола; наилучшим окислителем оказался иодат натрия. До 1945 г. пурпурогаллин исследовали многие химики, в особенности Перкин и Вильштеттер, но удовлетворительной структурной формулы так и не было предложено, хотя Перкин установил строение нафталинового производного, образующегося при щелочной перегруппировке пурпурогаллина:



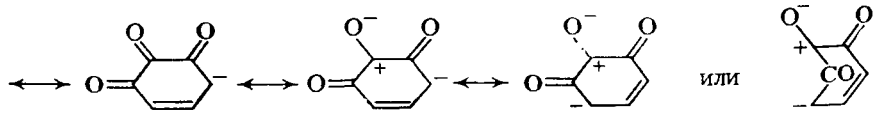
пурпурогаллин

Бензтрополоновая формула строения пурпурогаллина была предложена в 1948 г. Барлтропом и Хеуорсом[1] и подтверждена синтезом.

Первичным продуктом окисления пирогаллола I является 3-окси-*о*-хинон II. Это было установлено Хорнером (1961) в результате прибавления бензолсульфиновой кислоты и выделения образовавшегося 5-бензосульфонилпирогаллола. Дальнейшее окисление в пурпурогаллин протекает, согласно Хорнеру, через следующие стадии. Сильнокислый оксихинон II образует анион, стабилизованный резонансом (структуры IIIа—IIIг):



I II IIIа

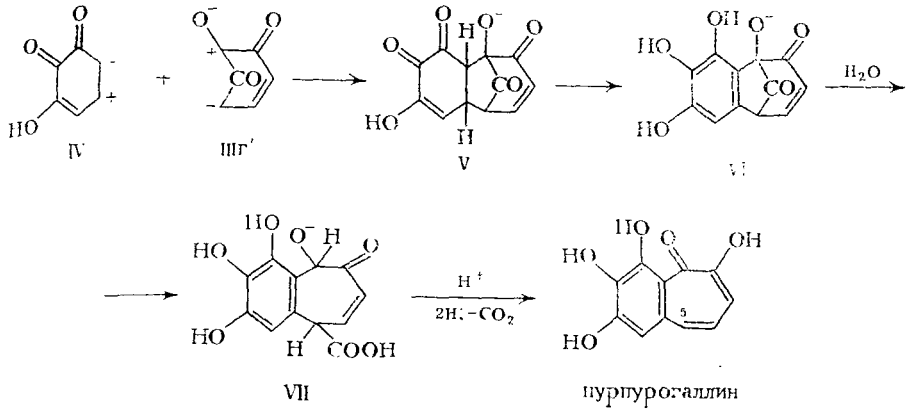


IIIб IIIв IIIг IIIг'

Структура IIIг, которая может быть также изображена в виде IIIг', содержит 1,3-диполярную систему, способную присоединяться ко второй молекуле окси-*о*-хинона, играющей роль диполярофила IV. Эта реакция присоединения относится к типу реакций, охарактеризованных Хьюсгеном, и промотируется быстрой ароматизацией аддукта V в VI. Промежуточное соединение VI (не выделено), являясь β-дикетоном,

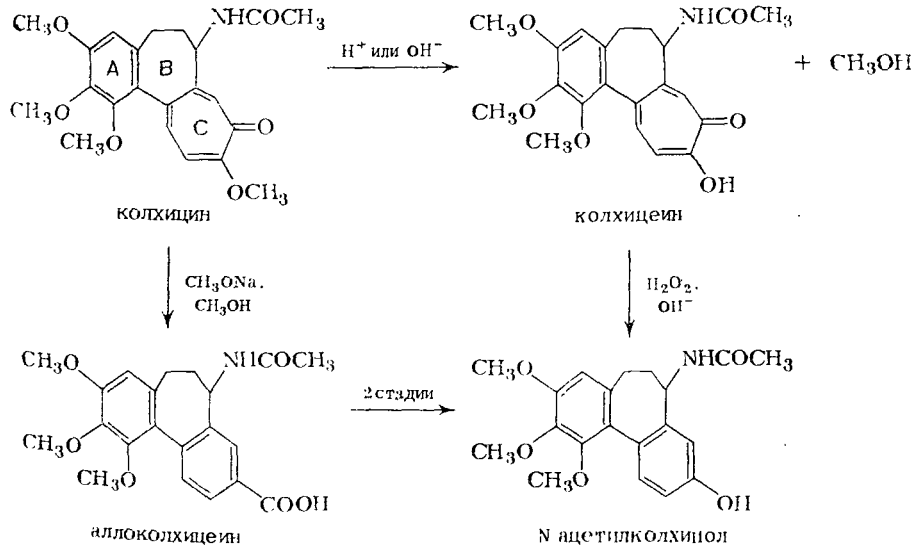
[1] Роберт Даунес Хэуорс; родился в 1898 г. в Шедле (Чешир, Англия); доктор философии и доктор наук Манчестерского университета (ученик Лэпуорта и Перкина мл.).

легко расщепляется до карбоновой кислоты VII, которая окисляется и самопроизвольно декарбоксилируется в пурпурогаллин:



Этот механизм подтверждается наблюдением (Селфелд, 1957), что при окислении пирогаллола в абсолютном этиловом спирте получается сложный эфир, для которого доказано строение 5-карбэтоксипурпурогаллина (Хорнер, 1959).

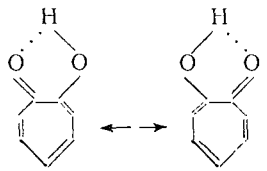
Алкалоид колхицин, содержащийся в осеннем крокусе (безвременнике), привлекал внимание многих исследователей своей биологической активностью. Он неоценим при лечении подагры и обладает интересным свойством задерживать деление растительных и животных клеток. Ранние фундаментальные исследования Виндауса (1911—1924) привели к установлению формулы этого вещества, которая содержала кольчатую систему частично восстановленного фенантрена. В 1945 г. Дьюар предположил, что одно из крайних колец колхицина представляет собой метиловый эфир трополона и что эта группировка включена в структуру, в которой частично насыщенное центральное кольцо B также является семичленным.



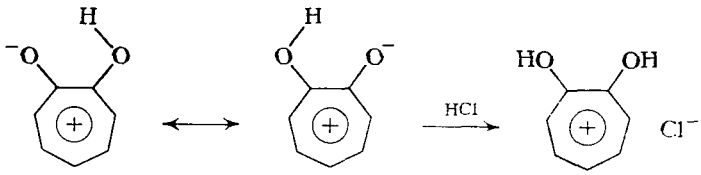
Метильная енольно-эфирная группа легко отщепляется при кислотном или щелочном гидролизе с образованием колхицеина. Изучение этой реакции привело Цейзеля к разработке носящего его имя метода определения метоксильных групп (см. том I; 8.37). Трополоновое кольцо С легко перегруппировывается в ароматическое. Колхицин претерпевает перегруппировку типа бензиловой с образованием аллоколхицеина, но колхицеин перегруппировывается только в присутствии окислителей; так, при действии щелочной перекиси водорода получается N-ацетилколхинол.

В 1959—1961 гг. группой Ван Тамелена[1] и группой Эшенмозера был осуществлен полный синтез колхицина.

Вначале предполагалось, что трополон представляет собой резонансный гибрид двух структур с водородной связью



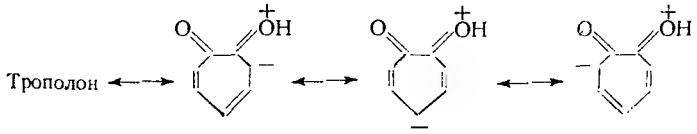
но рентгенографическое исследование его гидрохлорида и хелатного медного комплекса показало, что расстояния между всеми семью атомами углерода одинаковы (1,40 Å) и соответствуют длине гибридных связей в бензоле. Открытие ароматического характера катиона тропилия привело к выводу, что устойчивость трополоновой системы вызвана резонансом структур трополона:



трополон — гидрохлорид трополона

Таким образом, атом кислорода оттягивает один электрон из семи-π-электронной системы углеродного кольца трополона, оставляя ароматический секстет. Энергия резонанса при этом составляет 21 *ккал/моль*. Трополон образует сопряженные катионы в сильных кислотах и дает молекулярные соединения, например пикраты, которые пригодны для его отделения и очистки.

Участие резонансных структур изображенного ниже типа объясняет, почему электрофильное замещение у трополона протекает в положения 3, 5 и 7:

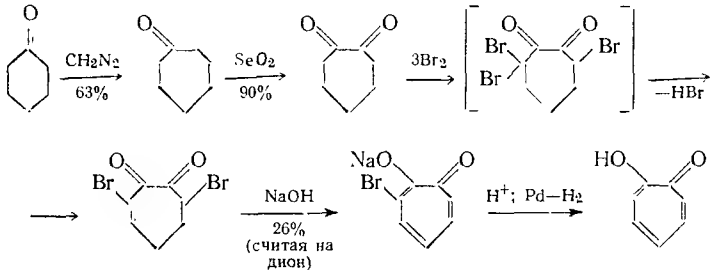


[1] Эжен Э. Ван Тамелен; родился в 1925 г. в Зеландии (штат Мичиган, США); доктор философии Гарвардского университета (ученик Сторка).

Трополон напоминает фенол в том отношении, что для него характерны реакции азосочетания, нитрозирования, нитрования, галоидирования, аминометилирования, реакция Реймера — Тимана, клайзеновская перегруппировка аллилового эфира и т. п. Такие реакции, как сульфирование серной кислотой, конденсации Фриделя — Крафтса и перегруппировки Фриса, неприменимы к трополону, потому что он образует сопряженные кислоты в сильных кислотах и комплексные соли с хлористым алюминием. Прибавление серной кислоты ускоряет нитрование бензола, но подавляет нитрование трополона. Для сульфирования трополона применяется сульфаминовая кислота.

Из трополонов первыми были синтезированы бензтрополоны (Кук[1], 1949; Тарбелл[2], 1950) и пурпурогаллин (Хеуорс, 1950). Сам трополон был синтезирован в 1950—1951 гг. четырьмя группами химиков (Деринг, Хеуорс, Кук, Нозое).

Существует в основном два пути синтеза трополонов. Один из них, избранный Куком и Нозое, заключается в дегидрировании циклогептан-1,2-дионов, и его главным недостатком является малая доступность промежуточных веществ. Дион, необходимый для синтеза трополона, получают из циклогексанона в результате расширения кольца действием диазометана с последующим окислением активированной метиленовой группы двуокисью селена. При создании системы двойных связей бромированием и дегидробромированием экспериментально выгодно ввести один лишний атом брома, который затем удаляется на последней стадии гидрирования:



Второй общий метод синтеза, принципиально разработанный Джонсоном[3], может быть иллюстрирован синтезом стипитатовой кислоты из 1,2,4-триметоксибензола. Расширение кольца осуществляется в результате реакции с диазоуксусным эфиром, чем достигается также введение необходимой карбоксильной функции. При обработке щелочью образуется триметоксициклогептатриенкарбоновая кислота, которую нужно окислить и деметилировать, чтобы создать трополоновую структуру.

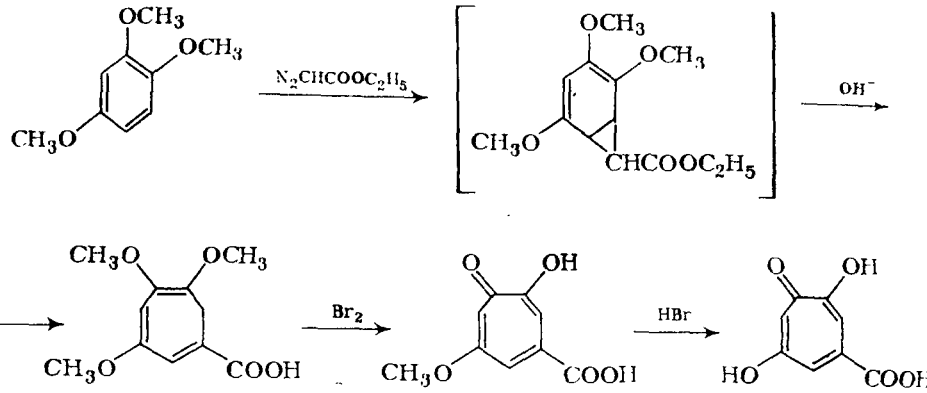
Наиболее удовлетворительно протекает стадия окисления бромом: после отщепления остающейся енольно-эфирной группы получается

[1] Джеймс Уилфред Кук; родился в 1900 г. в Лондоне (Англия); доктор философии и доктор наук Лондонского университета (ученик Барнетта).

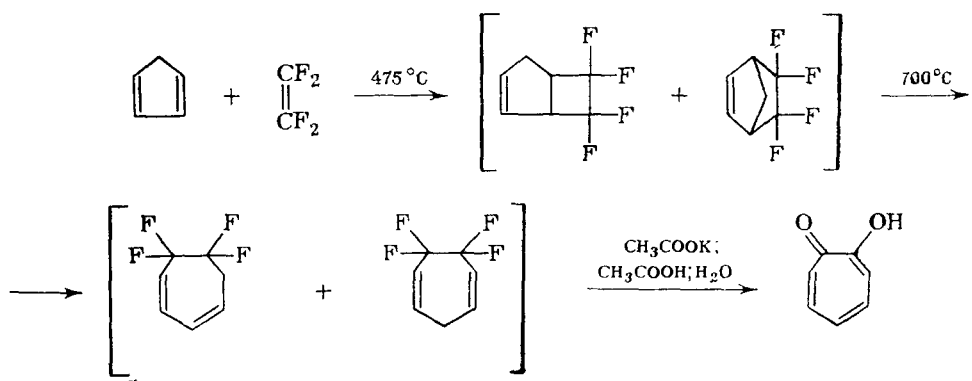
[2] Стенли Тарбелл; родился в 1913 г. в Хенкоке (штат Нью-Хэмпшир, США); доктор философии Гарвардского университета (ученик Бартлета).

[3] Алан Вудворт Джонсон; родился в 1917 г. в Южном Шилдсе (Англия); магистр искусств Кембриджского университета (ученик Тодда); доктор философии Лондонского университета (ученик Хейльброна).

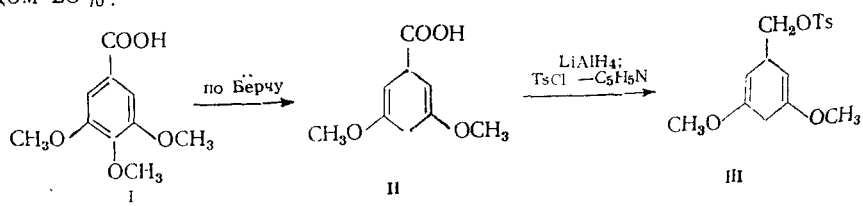
стипитатовая кислота с общим выходом 4,5%:



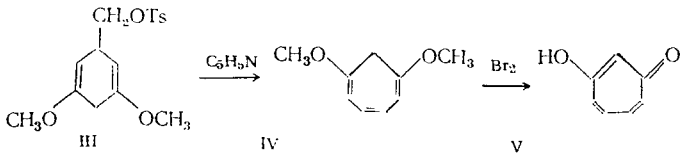
Удобным способом получения самого трополона является трехстадийный синтез из циклопентадиена и тетрафторэтилена (Драйсдейль, 1958). При 475 °С эти реагенты соединяются с образованием смеси продуктов, которые при кратковременной термической обработке (700 °С, 5 *мм рт. ст.*) перегруппировываются в смесь тетрафторциклогептадиенов; при последующем гидролизе получается трополон с общим выходом 20%:



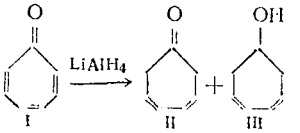
Новый синтез β-трополона V из 3,4,5-триметоксибензойной кислоты I включает получение тозилата III и его сольволиз кипящим пиридином (Чепмен[1], 1961). При этом получается смесь 1,3-диметоксициклогептатриенов, содержащая соединение IV, при окислении которого бромом, как в синтезе Джонсона, образуется β-трополон с общим выходом 28%:



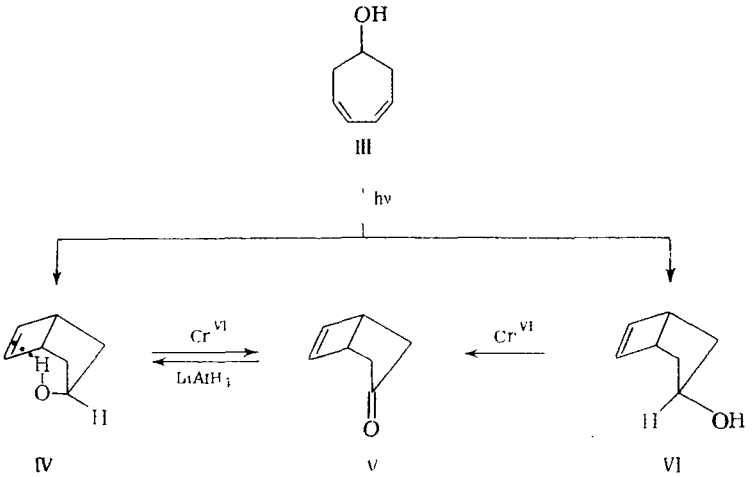
[1] Орвил Л. Чепмен; родился в 1932 г. в Нью-Лондоне (штат Коннектикут; США); доктор философии Корнеллского университета (ученик Мейнвалда).



При непродолжительном восстановлении алюмогидридом лития тропона I образуется циклогептадиен-3,5-он II и циклогептадиен-3,5-ол III в соотношении 2 : 3 (Чепмен, 1962):



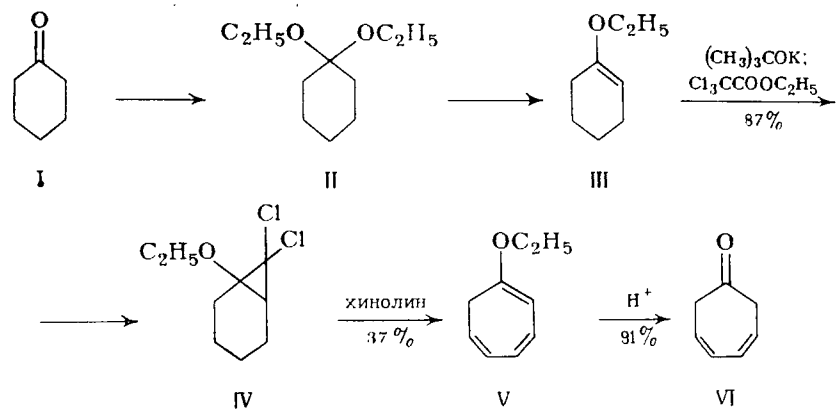
Продукт II получается в результате 1,8-присоединения и кетонизации, а продукт III — при дальнейшем восстановлении II. Аналогично протекает и реакция тропона I с метилмагнийиодидом, основным продуктом которой является 2-метилциклогептадиен-3,5-он. Эти реакции общеприменимы к замещенным тропонам и дают возможность получать удобным путем сопряженные циклогептадиеноны, которые представляют значительный интерес в связи с их способностью с хорошим выходом претерпевать фотоизомеризацию в бицикло[3,2,0]гептаны (Чепмен, 1961—1962; Даубен, 1961). Так, диенол III при облучении образует смесь спиртов IV и VI, которые являются эпимерами, поскольку при окислении реактивом Джонса дают один и тот же кетон V:



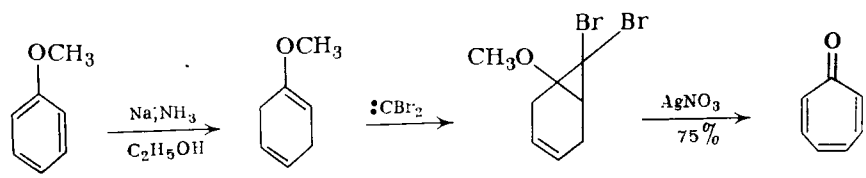
Основному продукту фотоизомеризации была приписана *эндо*-конфигурация (IV), так как при восстановлении кетона V алюмогидридом лития получается почти исключительно этот изомер; кроме того, при газовой хроматографии время задержки спирта IV меньше, чем для спирта VI, что свидетельствует о наличии своеобразной внутримолекулярной водородной связи в первом соединении, т. е. о его *эндо*-конфигурации.

Новый путь синтеза циклогептадиен-3,5-она описан Парамом (1962). Исходным веществом в этом синтезе является циклогексанон, который при действии ортомуравьиного эфира в присутствии *п*-толуолсульфокислоты образует диэтилкеталь II (выход 64,5%). Перегонка

смеси последнего с *п*-толуолсульфокислотой приводит к образованию 1-этоксициклогексена III (выход 85%). При одновременном образовании дихлоркарбена в присутствии енольного эфира III с прекрасным выходом получается 1-этокси-7,7-дихлорноркаран IV, который при кипячении в хинолине перегруппировывается и дегидрохлорируется в 1-этоксициклогептатриен-1,3,5 (V), гидролизующийся сильно разбавленной кислотой до циклогептадиен-3,5-она (VI):



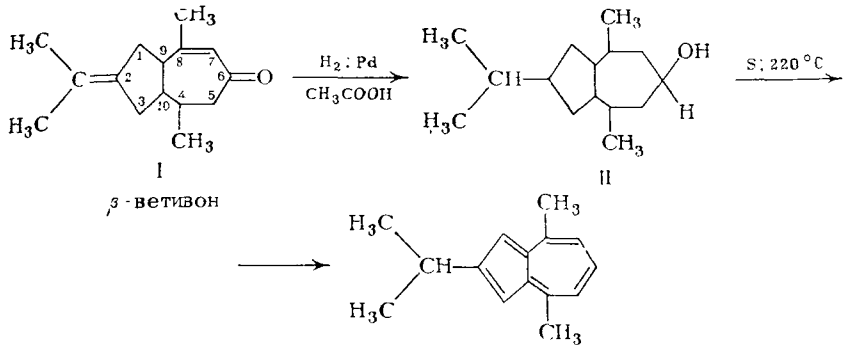
Аналогичный путь оказался удобным и для синтеза тропонов (Бёрч, 1962). Восстановлением анизолов по Бёрчу легко получаются 2,5-дигидроанизолы, которые присоединяют дигалоидкарбен предпочтительно по той двойной связи, при которой находится метоксигруппа. Из самого анизола по этому методу получается незамещенный тропон:



28.7 Азулены. — Родовое название азулены было дано в 1864 г. группе окрашенных в синий цвет веществ, содержащихся в эфирных маслах или, чаще, образующихся из некоего предшественника при дегидрировании или дегидрировании и дегидратации этих масел. Некоторые азуленогенные масла можно распознать по появлению синей, зеленой или фиолеговой окраски при действии на них брома в хлороформе; другие дают окрашенные соединения при взаимодействии с *п*-диметиламинобензальдегидом. В результате ряда исследований было установлено, что природные азулены представляют собой высоконенасыщенные углеводороды C_{15}. На основании опытов по расщеплению азуленов Ружичка (1926) пришел к заключению, что они родственны сесквитерпенам, т. е. C_{15}-изопреноидным спиртам, кетонам и углеводородам, и содержат ранее неизвестную бициклическую систему. Пфау и Платтнер[1] (1937) разработали два ценных метода очистки азуленов: хроматографию и превращение в кристаллические пикраты, которые могут быть расщеплены хроматографированием на окиси алюминия. Эти исследователи установили строение гвайазулена, наиболее распространенного из природных азуленов, и ветивазулена. Доказательство

[1] Пласидус Андреас Платтнер; родился в 1904 г. в Шуре (Швейцария); доктор философии Цюрихской высшей технической школы (ученик Ружички и Шербулье).

строения этих соединений частично заключается в следующем. Ветивазулен III образуется из оптически активного ($[\alpha]_D = -24°$) сесквитерпенового предшественника, β-ветивона I, который является душистым веществом ветиверового масла и обусловливает его ценность для парфюмерной промышленности. При гидрировании β-ветивона над палладиевым катализатором в уксусной кислоте происходит насыщение двойных связей и кетогруппы и образуется смесь спиртов II, из которой при дегидрировании серой образуется ветивазулен:

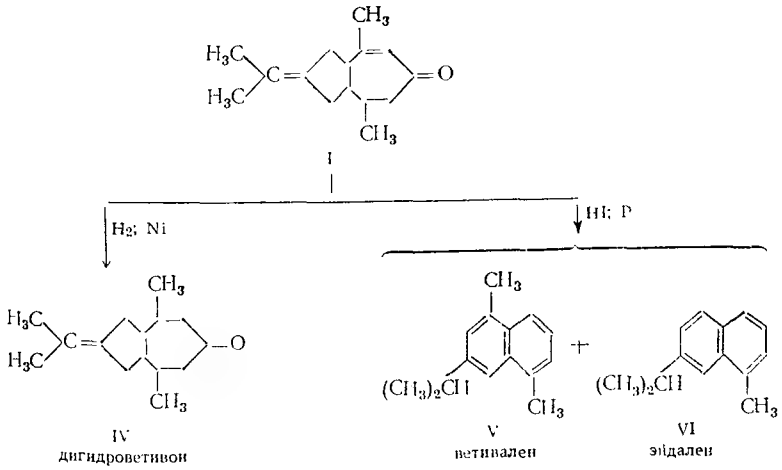


I
β-ветивон

II

III
ветивазулен

Гидрирование β-ветивона в присутствии скелетного никелевого катализатора приводит к избирательному восстановлению более реакционноспособной двойной связи в положении 7, 8, и так как при этом происходит исчезновение оптической активности, то образующееся дигидропроизводное должно обладать симметричным строением (IV). Структуры I—IV отвечают изопреновому правилу и не противоречат образованию производных нафталина V и VI при высокотемпературной деградации; соединение V возникает в результате перегруппировки и 1,2-миграции метильной группы, а соединение VI — в результате отщепления мигрирующей метильной группы:



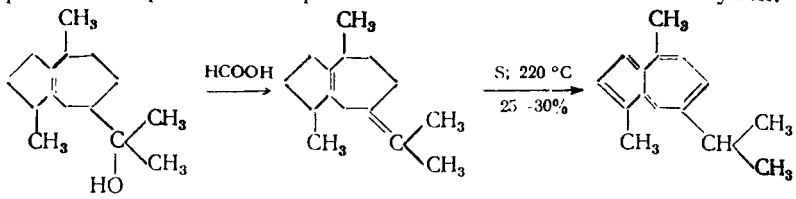
IV
дигидроветивон

V
ветивален

VI
эйдален

Гвайол — сесквитерпеновый спирт, найденный Ружичкой (1926) в древесном масле дерева *Guaiacum officinale*, при дегидратации превра-

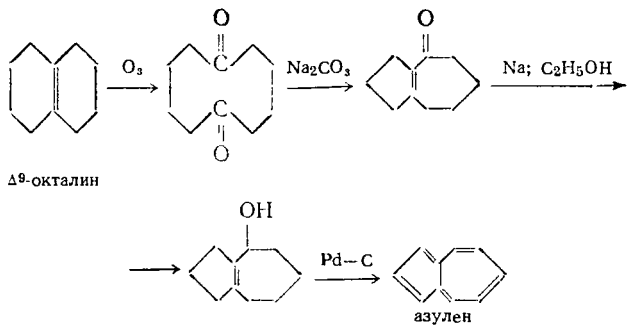
щается в углеводород гвайен. Последний при низкотемпературном дегидрировании серой дает окрашенный в синий цвет гвайазулен:



гвайол — гвайен — гвайазулен

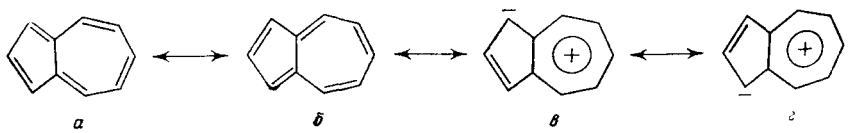
При высокотемпературном дегидрировании селеном (350 °C) метильная группа гвайазулена мигрирует от C_3 к C_2. Обработка гвайола иодистоводородной кислотой и красным фосфором приводит к образованию гвайазулена, 1,4-диметилнафталина и 1,4-диметил-6-изопропилнафталина. Сделанный на основании этих и других наблюдений (а также исходя из изопренового правила) вывод, что гвайазулен представляет собой 3,8-диметил-5-изопропилазулен, подтвержден синтезом этого углеводорода.

Сам азулен синтезирован Платтнером и Пфау (1937) из Δ^9-окталина:



Δ^9-окталин — азулен

Он представляет собой синее вещество (т. пл. 99 °C; $\lambda_{макс.}$=580, 633 и 699 *ммк*), имеющее такой же характерный запах и такую же кристаллическую форму, как его изомер нафталин. Подобно нафталину, азулен образует комплексы с пикриновой кислотой и тринитробензолом. Если азулен нагревать в вакууме при 350 °C, он почти количественно перегруппировывается в явно более устойчивый нафталин. Энергия резонанса у азулена равна приблизительно 49 *ккал/моль*, что намного ниже, чем у нафталина (61 *ккал/моль*), хотя и составляет еще вполне значительную величину. Стабилизация молекулы в наибольшей степени обеспечивается структурами *а* и *б*, а также кумулятивными ионными структурами *в* и *г*:

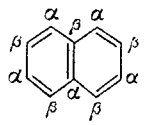


а *б* *в* *г*

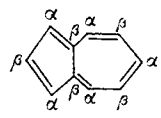
Дипольный момент азулена равен 1,0 D; положительный конец диполя направлен к семичленному кольцу.

Дипольные моменты характерны для систем, названных Коулсоном (1940) неальтернирующими. Если π-электроны нафталина обозначить α и β, чтобы подразделить электронные центры на два типа, то нетрудно заметить, что каждый центр одного типа примыкает к цент-

ру другого типа; поэтому нафталин представляет собой альтернирующую молекулу и не имеет дипольного момента. *[В азулене имеется связь между двумя одинородными центрами β—β. — *Прим. ред.*]*

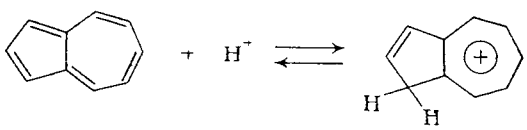


альтернирующая молекула



неальтернирующая молекула

Альтернирующий или неальтернирующий характер молекулы не связан с ее ароматичностью.

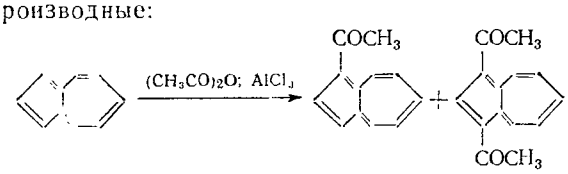


ион азуления

Катион азуления родственен катиону тропилия и обладает аналогичной, хотя и меньшей устойчивостью.

Азулен извлекается из органического растворителя 60%-ной серной кислотой, при этом исчезает синяя окраска; при разбавлении сернокислого раствора водой выделяется исходный углеводород.

Как и следовало ожидать на основании резонансных структур *в* и *г*, азулены особенно склонны к электрофильному замещению и дают 1-моно- и 1,3-дипроизводные (Андерсон мл.[1], 1950—1953). Так, при ацилировании по Фриделю — Крафтсу из азулена получаются 1-ацетил- и 1,3-диацетилпроизводные:



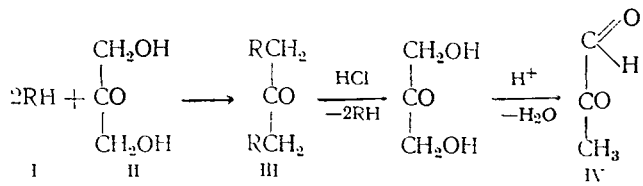
Гвайазулен образует только 1-ацетилгвайазулен. Нитрование азулена обычными методами провести не удается, но в некоторых случаях его можно осуществить при помощи тетранитрометана в пиридине, при этом получаются 1-нитро- и 1,3-динитропроизводное. Азулен сочетается с диазотированным анилином с образованием 1-бензолазоазулена, при восстановлении которого получается крайне неустойчивый 1-аминоазулен. В реакцию азосочетания вступают и другие азулены, за исключением тех, у которых положения 1 и 3 блокированы заместителями. С тетрацианэтиленом азулены образуют кристаллические π-комплексы в соотношении 1 : 1 (Хафнер, 1960). Если такой синий комплекс, полученный из 1-алкилазулена, нагревать в диметилформамиде, выделяется цианистый водород, и раствор становится красным вследствие образования 3-трицианвинильного производного.

При взаимодействии азулена с пикрилхлоридом в кипящем спирте образуется с высоким выходом 1-пикрилазулен (фиолетовые кри-

[1] Артур Г. Андерсон мл.; родился в 1918 г. в Сиукс Сити (штат Айова; США); доктор философии Мичиганского университета.

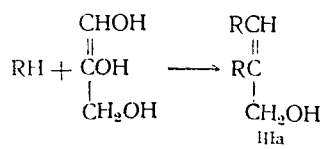
сталлы, т. пл. 198 °С; Трейбс[1], 1961). 2,4-Динитрохлорбензол не реагирует с азуленом ни в спирте, ни в условиях реакции Фриделя — Крафтса. С *п*-нитробензоилхлоридом в отсутствие катализаторов азулен тоже не реагирует, но в сероуглероде в присутствии хлористого алюминия образует 1-*п*-нитробензоилазулен. Реакция азулена с хлорангидридом малоновой кислоты в эфире, катализируемая бромангидридом малоновой кислоты, приводит к 1-$COCH_2COCl$-производному. Соответствующая β-кетокислота окрашенная в темно-красный цвет, декарбоксилируется при 88 °С и образует синий натриевый енолят.

В 1957 г. Трейбс попытался окислить гвайазулен селенистой кислотой в ацетоновом растворе, чтобы превратить 3-метильную группу гвайазулена в альдегидную. Ему удалось выделить желаемый альдегид RCHO, но лишь с небольшим выходом. В качестве основного продукта реакции было получено окрашенное в синий цвет вещество (т. пл. 201 °С), которому на основании аналитических и спектральных данных было приписано строение дигвайазуленилового эфира ROR. Однако то, что вещество чрезвычайно чувствительно к действию оснований и щелочей, побудило исследовать его повторно (1961). В результате десяти криоскопических определений был найден молекулярный вес вещества, равный 453, что соответствует формуле $C_{33}H_{38}O$, а не $C_{30}H_{34}O$ (по данным элементарного анализа эти формулы почти не различаются). По ИК-спектру было установлено присутствие карбонильной группы, в связи с чем вещество было обработано 2,4-динитрофенилгидразином в спирте в присутствии соляной кислоты. В результате были получены два продукта: гвайазулен и 2,4-динитрофенилгидразон метилглиоксаля (т. пл. 298 °С), на основании чего был сделан вывод, что при реакции гвайазулена с селенистой кислотой ацетон окислился до диоксиацетона II, а последний конденсировался с неизмененным гвайазуленом I с образованием кетона III, кислотное расщепление которого привело к выделению гвайазулена и дегидратации диоксиацетона в метилглиоксаль IV:



Для проверки этого вывода был предпринят синтез кетона III в условиях, сводящих к минимуму полимеризацию и изомеризацию диоксиацетона: 2,4-динитрофенилгидразон диоксиацетона (т. пл. 155 °С) кипятили со спиртовым раствором фурфурола в присутствии гвайазулена. Однако продукт реакции оказался не кетоном III, а изомерным ему ненасыщенным спиртом IIIa (т. пл. 104 °С).

Таким образом, диоксиацетон, образующийся *in situ*, реагирует в кетонной форме, а заранее приготовленный диоксиацетон реагирует как енднол:



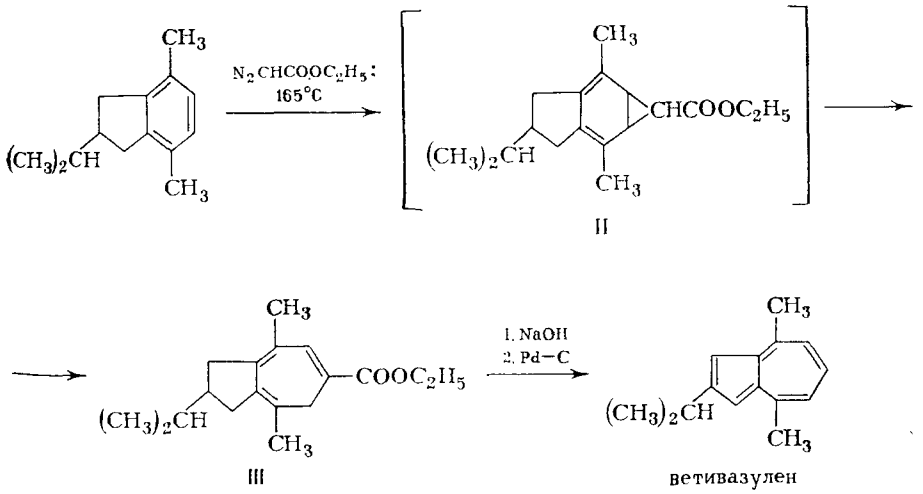
[1] Вильгельм Трейбс; родился в 1890 г. в Оберштейн-Идаре (Германия); доктор философии Геттингенского университета (ученик Валлаха).

Реакции замещенных азуленов с нуклеофильными реагентами, такими, как щелочные металлы, протекают (в зависимости от имеющихся заместителей) в положения 4, 6 и 8 (Хафнер, 1959—1961). Атом галоида в семичленном кольце (при C_6) подвергается нуклеофильному замещению, тогда как атом галоида в пятичленном цикле (при C_1) не реагирует (1962).

Лучший путь синтеза азулен-1-карбоновой кислоты заключается во взаимодействии азулена с трифторуксусным ангидридом в четыреххлористом углероде без катализаторов. При этом получается 1-трифторацетилазулен (выход 91%), который гидролизуют водным раствором едкого натра; кислота, выделенная в виде метилового эфира (бледно-лиловые пластинки, т. пл. 182 °С), была получена с выходом 88,5% (Андерсон мл., 1962).

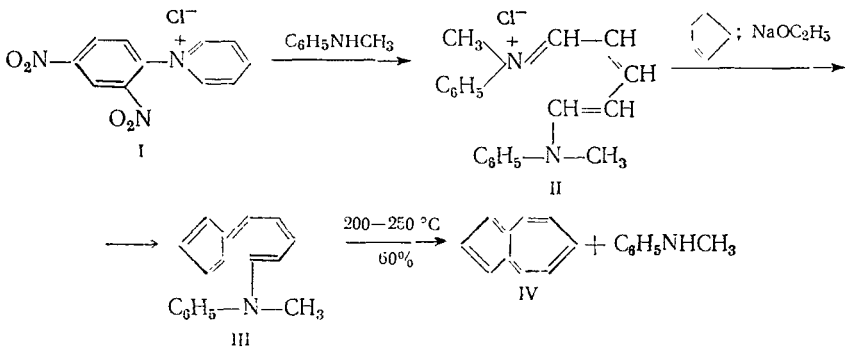
Трихлоруксусный ангидрид реагирует с азуленом значительно медленнее, и выход при его использовании составляет только 48%, но трихлорацетильное производное гидролизуется во много раз быстрее, чем 1-трифторацетилазулен.

Один из методов синтеза азуленов был впервые использован Платтнером (1941) для получения ветивазулена. Реакция Бюхнера между диазоуксусным эфиром и замещенным инданом I проводится при такой температуре, при которой образующееся производное норкарадиена II перегруппировывается с расширением кольца в бициклический эфир III; заключительными стадиями являются омыление и дегидрирование-декарбоксилирование:

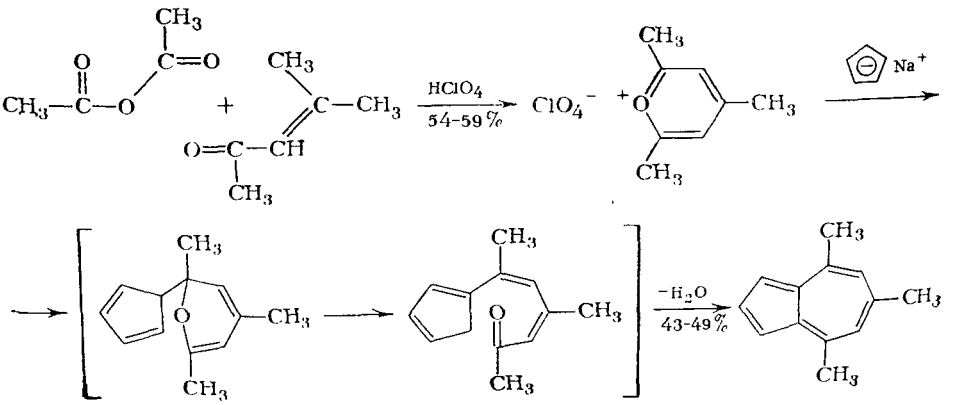


По видоизмененной методике реакция Бюхнера проводится при облучении ультрафиолетовым светом и вместо диазоэфира используется диазометан. Область применения этого метода ограничена инданами, симметрично замещенными в обоих кольцах, или такими инданами, которые при присоединении во всех возможных положениях дают один и тот же продукт. Образование смесей изомеров ограничивает также применение тех синтезов, в которых расширение кольца достигается в результате перегруппировки Демьянова или включения метиленовой группы в циклический кетон при действии диазометана. Некоторые синтезы основаны на присоединении семичленного кольца к циклопентану, или наоборот, пятичленного кольца к циклогептану, но во

всех этих синтезах дегидрированию предшествует большое число операций. Все пути синтеза, в которых заключительным этапом является дегидрирование, характеризуются низкими выходами вследствие перегруппировки в производные нафталина, изомеризации или миграции алкильных групп. Этих недостатков лишен метод синтеза, разработанный Циглером и Хафнером (1955). Сам азулен получается по этому методу с высоким выходом из так называемой соли Кёнига — производного глутаконового альдегида, легко образующегося при реакции хлористого 2,4-динитрофенилпиридиния I с N-метиланилином. Соль Кёнига II конденсируется с циклопентадиеном с образованием фульвена III, который термически циклизуется в азулен IV с отщеплением N-метиланилина:

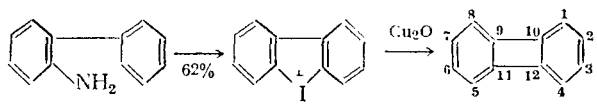


Если в реакции применяют монозамещенный циклопентадиен, то получается 1-замещенный азулен, а при использовании производных пиридина — азулены, замещенные в семичленном кольце. Ненасыщенная пятиуглеродная система, требующаяся для конденсации с циклопентадиеном, может быть также получена из солей пирилия, например в синтезе 4,6,8-триметилазулена. Перхлорат 2,4,6-триметилпирилия, представляющий собой бесцветную соль (разл. при 200 °С), получающуюся из окиси мезитила, уксусного ангидрида и 70%-ной хлорной кислоты, обрабатывают приготовленным в атмосфере азота раствором циклопентадиенилида натрия в тетрагидрофуране. При этом происходят изображенные на схеме превращения, и в результате образования азуленовой системы раствор окрашивается в фиолетовый цвет:



28.8 **Дифенилен.** — Первая описанная в литературе попытка (1893) получить этот интересный углеводород действием натрия на *о*-дибромбензол привела к получению только одного углеводорода — дифенила. Несколько более поздних попыток были описаны как неудачные; другие, вопреки первоначальным утверждениям, тоже можно расценивать теперь как неудачные. Наконец, в 1941 г. Лотроп действительно синтезировал дифенилен (т. пл. 110 °С). Первоначальный путь его получения, исходя из *о*-нитрохлорбензола через 2,2′-диаминодифенил, приводил к дифенилену с общим выходом лишь 3%, но усовершенствования, внесенные В. Бэкером (1954), Сендином[1] (1956) и Лотропом и Аткинсоном (1961), сделали синтез короче, а выход дифенилена увеличился до 20%.

По современной методике 2-аминодифенил через диазониевую соль превращают в 2-иоддифенил, который при окислении надуксусной кислотой образует 2-иодозодифенил. Циклизация этого иодозосоединения действием серной кислоты в уксусном ангидриде приводит к бисульфату дифенилениодония (метод Берингера; см. 23.13), легко превращающемуся в соответствующий иодид иодония. Заключительный этап осуществляется путем нагревания иодида иодония с закисью меди в вакууме:



(I) (IO) I⁻ дифенилен

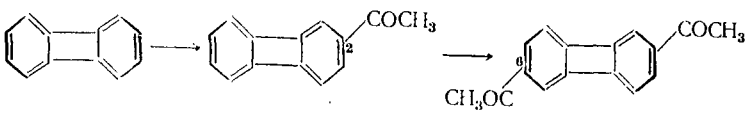
Известны также другие пути синтеза дифенилена, но они имеют меньшее препаративное значение; синтез по Виттигу, димеризацией дегидробензола, уже был упомянут выше (см. 22.5).

Для доказательства строения дифенилена Лотроп привел данные анализа, превращение углеводорода во фталевую кислоту при окислении хромовой кислотой и восстановление до дифенила при гидрировании над медью, нагретой до красного каления. Он установил, что молекула обладает по меньшей мере одной плоскостью симметрии, поскольку из иодидов 4,4′- и 5,5′-диметилдифенилен-2,2′-иодония получается один и тот же углеводород, а именно 2,7-диметилдифенилен. Маловероятная возможность, что углеводород представляет собой бензциклооктатетраен, была исключена, когда был осуществлен синтез последнего соединения. Измерения дифракции электронов и рентгеноструктурный анализ полностью подтвердили строение дифенилена. Так, среднее расстояние С—С в шестичленных кольцах оказалось равным 1,39 Å, а длина связи C_9—C_{10} — равной 1,52 Å (Мак, 1961).

Дифенилен весьма устойчив; он не изменяется при кипячении с иодистоводородной кислотой, а также в условиях восстановления по Клемменсену или при действии гидразина в присутствии палладия. Вместе с тем он способен к реакциям замещения, в том числе к нитрованию, сульфированию, меркурированию, галоидированию, ацетоксилированию и к реакции Фриделя—Крафтса. В зависимости от количества хлористого ацетила и хлористого алюминия дифенилен может быть превращен либо в 2-ацетил-, либо в 2,6-диацетилдифенилен с вы-

[1] Р. Б. Сендин; родился в 1897 г. в Форест Лейк (штат Миннесота, США); доктор философии Чикагского университета (ученик Николе).

ходом 66%, причем не образуется даже следов изомерных диацетильных производных:



Отсюда следует, что шестичленные кольца дифенилена не ведут себя как независимые части молекулы, и заместитель, имеющийся в 2-ацетилдифенилене, направляет вторую вступающую ацетильную группу в положение 6 вследствие резонансного эффекта, включающего оба кольца. При всех перечисленных выше реакциях замещения образуются 2-моно- и 2,6-дизамещенные производные.

О том, что дифенилен ведет себя как типичный полициклический углеводород, свидетельствуют также его устойчивость при высоких температурах, летучесть с паром, способность возгоняться, легко кристаллизоваться из различных растворителей в виде крупных кристаллов и образовывать π-комплексы, такие, как ярко-красный пикрат. По отношению к тетрацианэтилену дифенилен более основен, чем флуорен.

Согласно теории молекулярных орбит, структура *а* более точно отражает строение дифенилена, чем структура *б*

а *б*

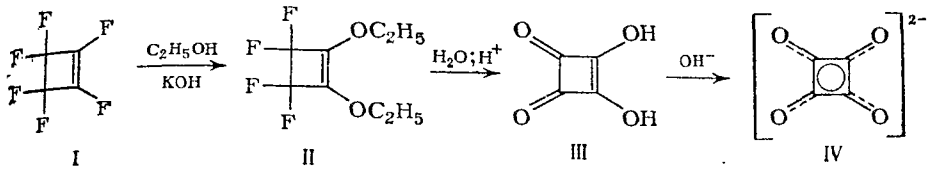
т. е. связь между атомами C_2 и C_3 в большей степени двойная, чем связь между атомами C_2 и C_1. Это подтверждают и химические свойства: 2-ацетиламинодифенилен бромируется в положение 3 (В. Бэкер, 1958). Другим доказательством является тот факт, что азосочетание 2-аминодифенилена с хлористым фенилдиазонием протекает в положение 3 (Боссар, 1961). Таким образом, дифенилен не следует рассматривать как производное циклобутадиена. Однако его ультрафиолетовый спектр показывает не только полосу высокой интенсивности при 235—260 *ммк*, соответствующую одиночной интенсивной полосе поглощения дифенила при 250 *ммк*, но и менее интенсивную полосу в области 330—370 *ммк*, которая, вероятно, в некоторой степени обусловлена резонансным взаимодействием внешних колец, указывающим на частично циклобутадиеноидный характер центрального кольца.

С тетрацианэтиленом дифенилен образует π-комплекс, который значительно более устойчив, чем соответствующий π-комплекс флуорена, также обладающего копланарным строением (Лотроп, 1961). Предполагается, что в этом комплексе тетрацианэтилен лежит в плоскости, параллельной плоскости дифенилена, причем его двойная связь расположена симметрично над циклобутадиеновым кольцом (ср. формулы π-комплексов на стр. 500).

28.9 Новые типы ароматических соединений. При действии спиртового раствора едкого кали на гексафторциклобутен I и последующем кислотном гидролизе образующегося диэфира II Лечер[1] и

[1] Джон Р. Лечер; родился в 1911 г. в Монтрозе (штат Колорадо, США); доктор философии Гарвардского университета (ученик Кистяковского).

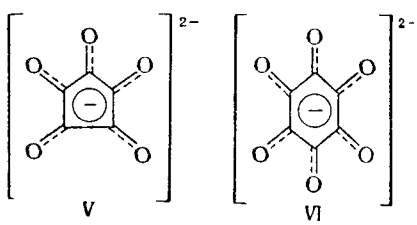
Парк[1] (1959) получили интересное соединение — дикетоциклобутендиол III:



I II III IV

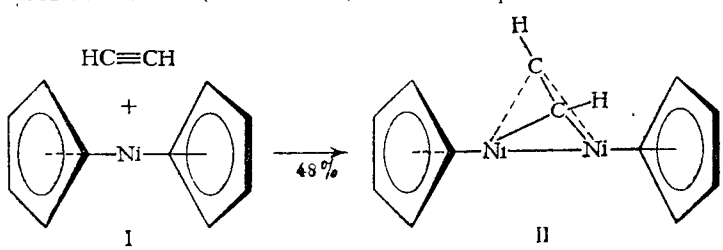
Дикетоциклобутендиол представляет собой белое твердое вещество (разл. около 293 °С) и является двухосновной кислотой, почти такой же сильной, как и серная кислота; с хлорным железом он дает интенсивное пурпурное окрашивание и не реагирует с фенилгидразином, так как его карбонильные группы имеют характер карбоксильных карбонилов. ИК-спектр комплекса с железом указывает на наличие прочных водородных и хелатных связей. Аниону дикетоциклобутендиола отвечает формула IV, в которой все четыре атома кислорода эквиваленты вследствие резонанса, поскольку в инфракрасном спектре дикалиевой соли вместо карбонильного поглощения свободной кислоты при 5,5 *мк* имеется интенсивная полоса при 6,5—6,75 *мк*, характерная для колебаний связи С—О в солях карбоновых кислот.

На основании данных ИК-спектроскопии Хирата[2] предложил (1958) аналогичное строение V двухзарядного аниона кроконовой кислоты, что было затем подтверждено Вестом[3] (1960) в результате изучения спектров комбинационного рассеяния. В случае родизоновой кислоты ИК-спектр аниона указывает на структуру VI, но глубокая оранжевая окраска ее солей препятствует измерению раман-спектра.



V VI

Устойчивые никелевые комплексы двух новых типов были описаны Тилни-Бассеттом (1959) и Дюбеком (1960). Комплекс образуется при взаимодействии никелоцена I с ацетиленом при 80 °С под давлением:



I II

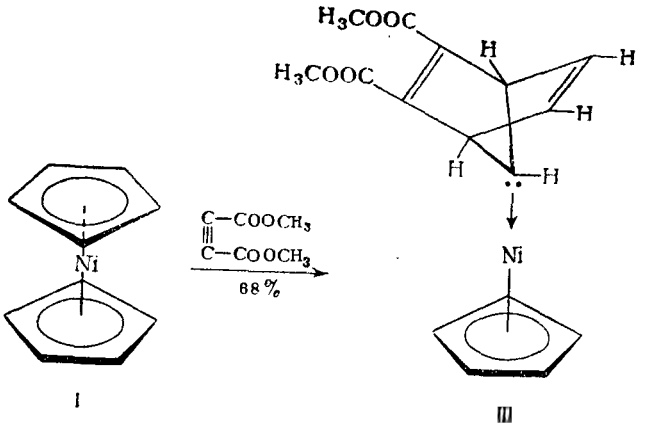
[1] Дж. Д. Парк; родился в 1906 г. в Гонолулу; доктор философии Государственного университета в Огайо.

[2] Есимоза Хирата; родился в 1915 г. в Ямагучи (Япония); доктор философии университета в Нагойя.

[3] Роберт Вест; родился в 1928 г. в Келдвеле (штат Нью-Джерси, США); доктор философии Гарвардского университета (ученик Рохова).

Продукт реакции, бис-(циклопентадиенилникель)-ацетилен II, кристаллизуется из петролейного эфира в виде светло-зеленых блестящих пластинок (т. пл. 144 °С). Поскольку это вещество диамагнитно, никель в нем, вероятно, имеет электронную оболочку благородного газа.

Если ацетилен заменить диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты, то электронооттягивающие группы последнего благоприятствуют присоединению по Дильсу — Альдеру к одному из циклопентадиенильных остатков и получается оранжево-красный комплекс (т. пл. 84 °С), которому приписывают строение III (Дюбек, 1960):



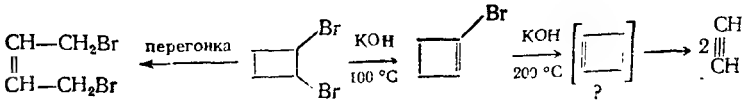
I III

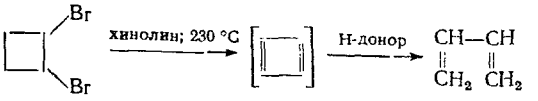
Реакция проводится в тетрагидрофуране при комнатной температуре в течение 60 *ч*. При гидрировании соединения III в тетрагидрофуране образуются никель, циклопентан и диметиловый эфир *эндо-цис*-2,3-норборнандикарбоновой кислоты. Комплекс III является диамагнитным, и его строение подтверждается данными ЯМР.

ПСЕВДОАРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Всякая полностью сопряженная карбоциклическая система формально похожа на бензол, и такие системы, лишенные ароматического характера, рассматриваются как псевдоароматические.

28.10 **Циклобутадиен.** — За несколько лет до того как Вильштеттер осуществил синтез циклооктатетраена, он пытался (1905) получить циклобутадиен дегидробромированием 1,2-дибромциклобутана. Этот дибромид при перегонке изомеризовался в 1,4-дибромбутен-2, при кипячении в хинолине давал небольшое количество бутадиена (возможно, в результате возникновения и расщепления циклобутадиена), а при нагревании со спиртовым раствором едкого кали при 100 °С образовывал довольно устойчивый бромциклобутен. При более высокой температуре из этого бромциклобутена получался только один летучий продукт — ацетилен, возможно, с промежуточным образованием циклобутадиена.





?

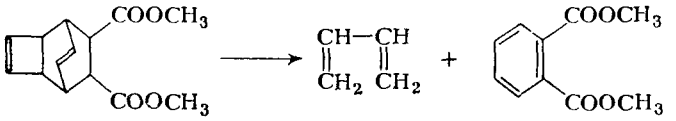
Эти опыты показали, что циклобутадиен, если он действительно способен существовать, очень неустойчив при высоких температурах.

Циклобутадиен с его четырьмя π-электронами не удовлетворяет требованиям правила Хюккеля. Согласно теории молекулярных орбит, четыре σ-связи циклобутадиена искривлены и напряжены, а π-электроны локализованы либо в виде двух несопряженных двойных связей в прямоугольной молекуле *а*, либо находятся на следующем, более высоком энергетическом уровне, в виде триплета в бирадикале *б*:

а *б*

В лучшем случае, углеводород может быть метастабильным.

Циклобутадиен до сих пор не получен. Бухмен[1] (1942—1948) успешно синтезировал гидроокись циклобутан-*транс*-1,2-бис-триметиламмония, однако оказалось, что при ее разложении при температурах от 250 до 420 °C образуется несколько веществ, но не получается ни циклобутадиена, ни продуктов его превращений. Неницеску (1957) нашел, что при разложении при 120 °C гидроокиси циклобутан-1,3-бис-триметиламмония получается бутадиен с выходом 20%. Дильс-альдеровские аддукты циклооктатетраена (например, аддукт I, получающийся при присоединении диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты) содержат циклобутеновое кольцо и при пиролизе могли бы образовывать циклобутадиен, но, как установил Неницеску, в действительности соединение I дает только диметилфталат и бутадиен (15%), вероятно, образующийся в результате восстановительного расщепления циклобутадиена:



I

В 1959 г. Неницеску сообщил, что при действии на 1,2,3,4-тетрабромциклобутан амальгамой лития, а затем азотнокислым серебром получается кристаллический π-комплекс, имеющий формулу $C_4H_4AgNO_3$. Однако позднее было выяснено, что входящий в состав этого комплекса углеводород представляет собой трициклический димер циклобутадиена (Неницеску, 1961).

Эксперименты с углеводородами II и III

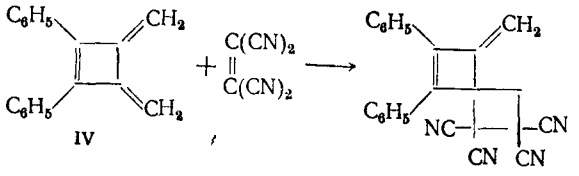
II III

которые могли бы претерпевать прототропную перегруппировку в производные циклобутадиена, показали, что на самом деле такой изоме-

[1] Эдвин Р. Бухмен; родился в 1904 г. в Велли-Фолс (штат Нью-Йорк, США); доктор философии Франкфуртского университета (ученик Брауна и Уильямса).

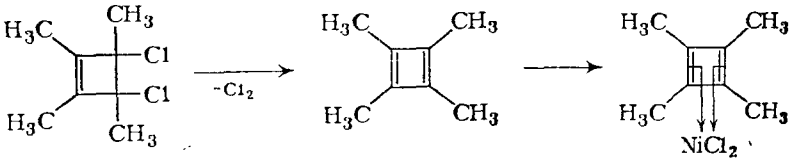
ризации не происходит. 1,2-Диметиленциклобутан II был получен путем двукратного гофмановского расщепления, а также димеризацией аллена при 500 °С над стеклянными бусами (Бломквист, 1956).

Другой исследованный путь заключался в конденсации 3,4-дифенил-1,2-диметиленциклобутена IV с тетрацианэтиленом. Нормальная реакция Дильса—Альдера должна была бы привести к замещенному циклобутадиену, но в действительности вместо него образовался спиран V (Бломквист, 1959):



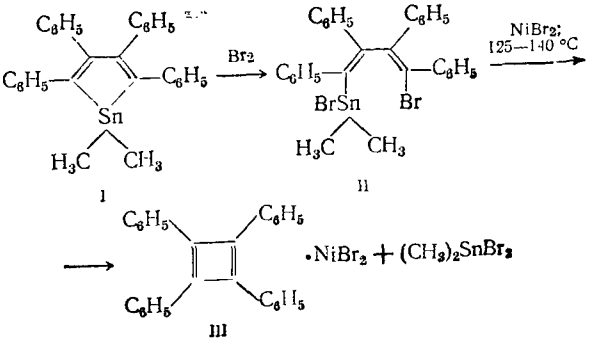
IV V

Криги (1957) изучал дегалоидирование 3,4-дихлор-1,2,3,4-тетраметил-1-циклобутена VI, надеясь выделить тетраметилциклобутадиен VII, который должен быть более устойчивым, чем родоначальный углеводород. При реакциях соединения VI с разнообразными реагентами получено пять устойчивых продуктов димеризации тетраметилциклобутадиена VII. Позднее (1959) было найдено, что реакция дихлорпроизводного VI с карбонилом никеля приводит к образованию окрашенного стабильного π-комплекса с хлористым никелем (VIII)



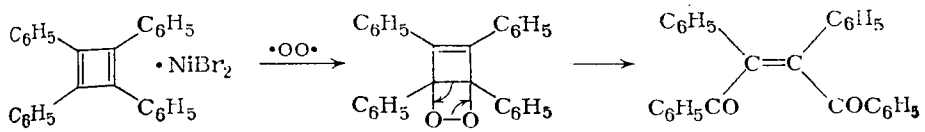
VI VII VIII

В новом методе синтеза, приводящем с высоким выходом к комплексу тетрафенилциклобутадиена с бромистым никелем III, исходным веществом служит 1,1-диметил-2,3,4,5-тетрафенилстаннол I, получающийся при реакции двухлористого диметилолова с металлоорганическим продуктом димеризации дифенилацетилена под действием лития (Ливитт, 1960). При реакции гетероциклического соединения I с бромом происходит расщепление кольца, и образуется бромид II. При нагревании с безводным бромистым никелем в инертном растворителе дает комплекс III в виде темно-синих пластинок (Фридман, 1961).



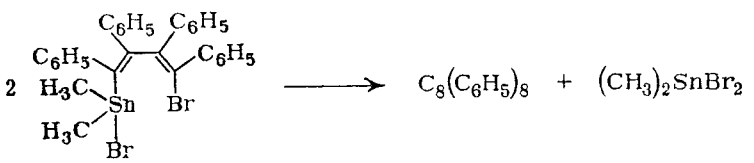
I II III

Свойства комплекса тетрафенилциклобутадиена с бромистым никелем подтверждают предсказание, сделанное на основании расчетов по методу молекулярных орбит, что основное состояние циклобутадиена должно быть триплетным, т. е., что циклобутадиен содержит только одну двойную связь и два неспаренных электрона (стр. 499, формула *б*). Молекула, находящаяся в триплетном состоянии (иногда называемая бирадикалом), должна легко соединяться с таким реагентом, как кислород, который тоже находится в триплетном состоянии. Действительно, как обнаружил Фридман (1961), комплекс III быстро реагирует с кислородом с исчезновением промежуточного зеленого окрашивания и образованием *цис*-дибензоилстильбена (выход 80%); вероятно, реакция протекает через перекись IV:



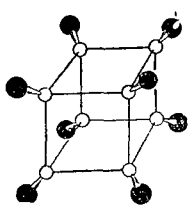
III IV V

В развитие упомянутой выше работы Фридман (1961) установил, что при гомолитическом вытеснении бромистого диметилолова из металлоорганического соединения II как в растворе, так и в расплаве образуется новый бесцветный углеводород (выход 85%), плавящийся при 430 °С. В дальнейшем (1962) Фридман доказал, что это вещество является октафенилкубаном VI.



II VI

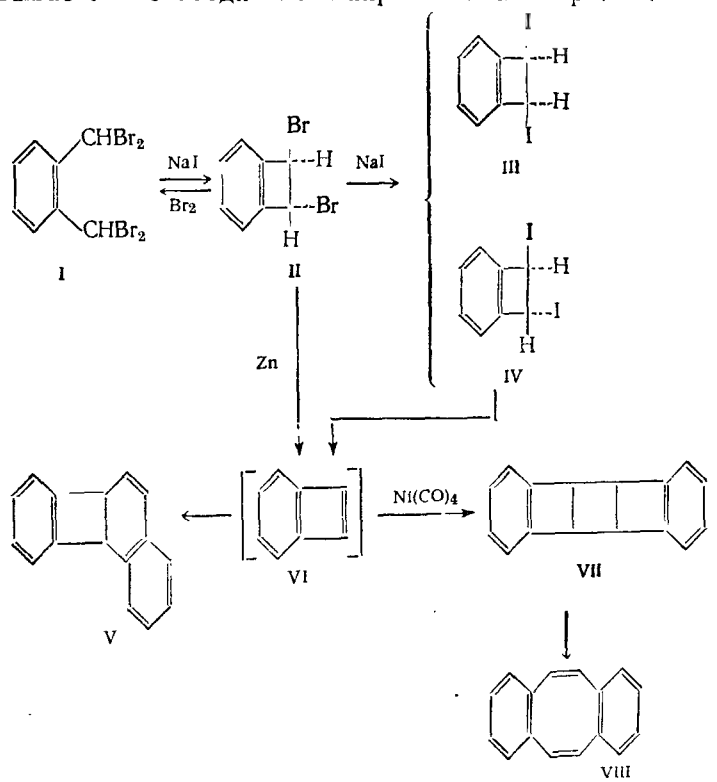
Это первое соединение, содержащее восемь углеродных атомов, симметрично связанных друг с другом в форме куба (черные шары—C_6H_5):



Раман-спектр соединения VI в кристаллическом состоянии не содержит таких полос, которые можно было бы обоснованно приписать валентным колебаниям двойных связей. Данные рентгеноструктурного анализа также согласуются с кубановой структурой. Октафенилкубан сходен с гексафенилбензолом в том отношении, что чрезвычайно трудно растворяется в большинстве растворителей и способен кристаллизоваться из дифенилового эфира. Горячий раствор октафе-

нилкубана в этом растворителе окрашен в ярко-желтый цвет, но при охлаждении обесцвечивается.

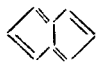
Следуя ранним наблюдениям ученика Тиле—Ганса Финкельштейна (1910), Кава установил (1956), что бромпроизводное *о*-ксилола I при взаимодействии с иодистым натрием образует *транс*-1,2-дибромбензциклобутен II. В отличие от обычных бензилгалогенидов, соединение II не сольволизуется в мягких условиях; например, оно устойчиво к действию кипящего спиртового раствора ацетата калия. С иодистым натрием этот дибромид медленно реагирует с образованием *цис*- и *транс*-иодидов III и IV (Енсен, 1958). Дебромирование соединения II цинком приводит к ангулярному димеру V, который получается также при гидрогенолизе дииодида IV до бензциклобутена с последующим аллильным бромированием (N-бромсукцинимидом) и дегидрогалоидированием. Поскольку углеводород V является ожидаемым продуктом димеризации бензциклобутадиена VI, эти результаты доказывают промежуточное существование соединения VI. В присутствии карбонила никеля димеризация бензциклобутадиена протекает по-иному и приводит к линейному димеру VII (Неницеску, 1959). Сильно напряженный углеводород VII при температуре плавления (131 °С) перегруппировывается в свободный от напряжения изомер VIII:



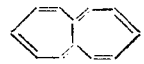
Другое доказательство промежуточного образования бензилциклобутадиена было получено в результате работ по улавливанию диенами и диенофилами (Неницеску, 1957; Кава, 1959). Так, Кава (1962) наглядно доказал промежуточное образование бензциклобутадиена VI при помощи 2,5-дифенил-3,4-бензфурана—реакционноспособного диена, использованного Виттигом для улавливания сильно напряженных цик-

лоалкинов. В процессе дебромирования *транс*-1,2-дибромбензциклобутена II цинком в кипящем спирте в присутствии этого фуранового соединения был получен кристаллический аддукт, который при дегидратации превратился в 1,4-дифенил-2,3-бенздифенилен.

28.11 Пентален и гептален. — До недавнего времени все попытки получить углеводороды пентален и гептален оканчивались

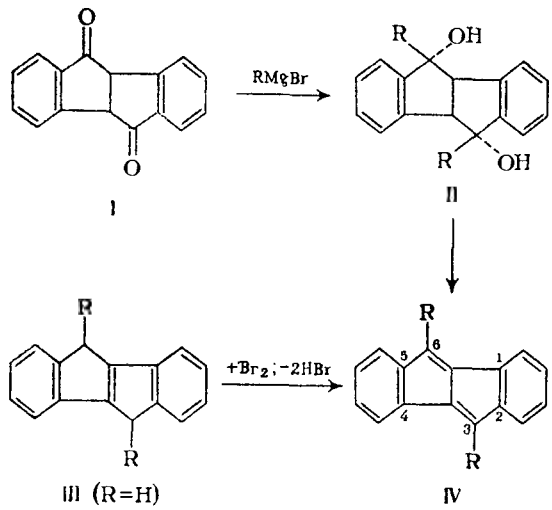


пентален



гептален

неудачей, и не было описано никаких продуктов, образование которых предполагало бы промежуточное существование этих веществ. Гидрированные пенталены весьма устойчивы к дегидрированию. Однако производные 1,2,4,5-дибензпенталена давно известны (Бранд, 1912—1936). α, β-Дифенилянтарная кислота циклизуется в 9,11-дикетодифенилсукциндан I, превращающийся при взаимодействии с реактивом Гриньяра в диол II, который при дегидратации дает интенсивно окрашенный 9,12-дизамещенный дифенилсукциндандиен, или 1,2,4,5-дибензпентален IV, в котором $R=CH_3$:

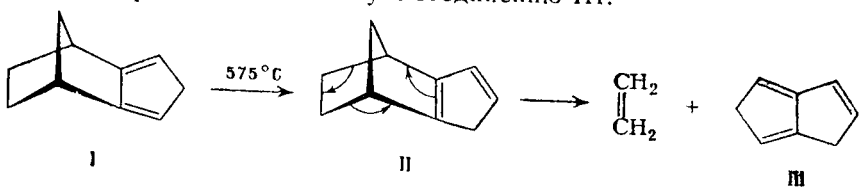


Лежащий в основе соединения IV ($R=CH_3$) углеводород ($R=H$) был получен из дифенилсукцинидена III присоединением брома и дегидрогалоидированием (Линстед, 1952).

Дибензпентален ведет себя, как сопряженный диен, и проявляет высокую реакционную способность при озонировании и гидрировании; пенталеновая система не обладает ароматической устойчивостью.

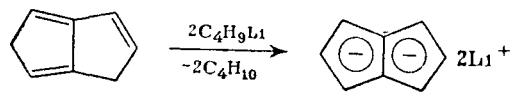
Считая, что двухзарядный анион пенталена должен относиться к аниону циклопентадиенила так же, как нафталин к бензолу, Кац (1962) предпринял синтез этого дианиона в качестве перспективного подхода к ранее неизвестным соединениям пенталенового ряда. Пиролизом изобициклопентадиена I был получен дигидропентален, которому приписано строение III на основании его спектра ЯМР, а также потому, что реакция крекинга должна протекать с предварительной

изомеризацией I в II, а реакция, обратная синтезу по Дильсу—Альдеру, должна приводить к этилену и соединению III:



I II III

При действии на дигидропентален в тетрагидрофуране *н*-гептановым раствором *н*-бутиллития был получен раствор пенталенида лития IV:

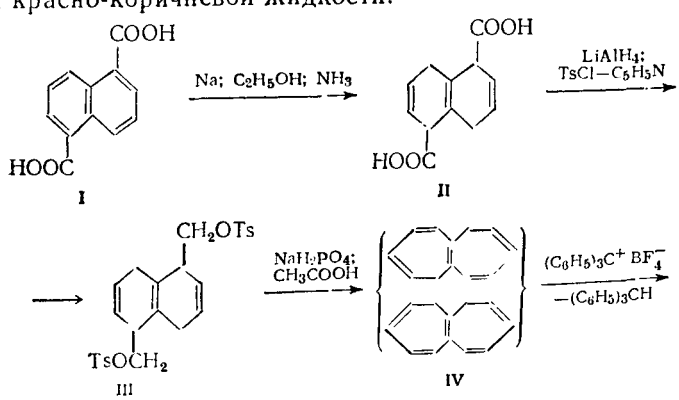


III IV

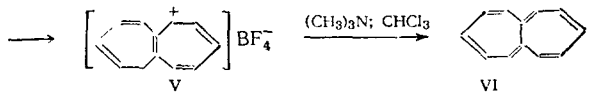
Соединение IV представляет собой бесцветную соль, прекрасно кристаллизующуюся при охлаждении. Строение этой дилитиевой соли было доказано спектром ЯМР и гидрированием дигидропенталена III до *цис*-бицикло[3,3,0]октана.

Синтез гептален был описан в двух сообщениях Даубена мл. и Бертелли (1961). Вначале был синтезирован фторборат 1-гепталения при помощи метода расширения колец, разработанного Нелсоном, Фасснахтом и Пайпером (1961) для синтеза циклогептатриенов.

Восстановлением нафталин-1,5-дикарбоновой кислоты I натрием и этанолом в жидком аммиаке (способ Плинингера и Эге, см. 24.4) была получена тетрагидронафталиндикарбоновая кислота II, которая была затем восстановлена алюмогидридом лития до соответствующего диола. Сольволитическая перегруппировка дитозилата этого диола III в уксуснокислом растворе, содержащем NaH_2PO_4, привела к образованию смеси 1,6- и 1,10-дигидрогепталенов IV, при отщеплении от которых гидрид иона с помощью фторбората трифенилкарбония в хлористом метилене был получен фторборат 1-гепталения V в виде ярко-желтых кубических кристаллов, умеренно устойчивых к действию воздуха. После прибавления к хлороформному раствору соли V при 0 °C избытка триметиламина и отделения фторбората триметиламмония получался красный фильтрат, из которого путем молекулярной перегонки и хроматографирования был выделен гептален VI в виде вязкой красно-коричневой жидкости:



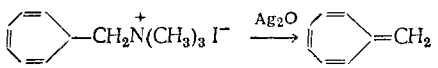
I II III IV



V VI

Строение соединения VI было доказано при помощи физических методов и обратным превращением в соль V. Углеводород легко гидрируется и очень реакционноспособен по отношению к кислороду, кислотам и брому. Эти свойства указывают на то, что гептален в большей степени сходен с циклическими полиенами, чем с ароматическими углеводородами, по-видимому, по той причине, что он содержит только $4n$ π-электронов.

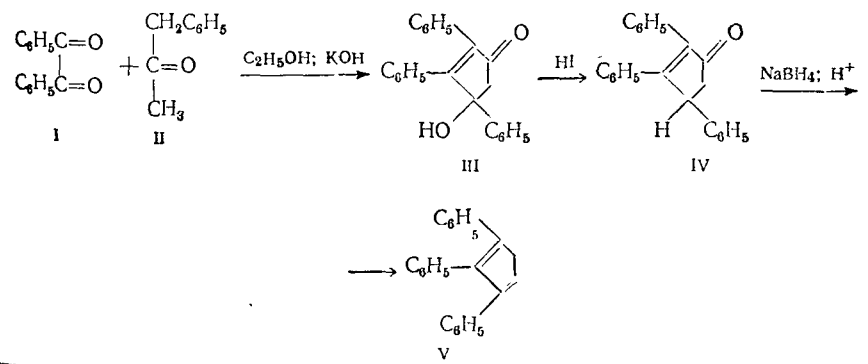
Синтез родственного пенталену углеводорода гептафульвена был осуществлен Дерингом (1960) путем гофмановского расщепления гидроокиси триметил-(7-циклогептатриенилметил)-аммония:



гептафульвен

При перегонке концентрированного водного раствора четвертичного основания в ловушку, содержащую растворитель при —70 °С, был получен красный раствор, присутствие в котором гептафульвена было доказано спектроскопически, гидрированием и реакцией с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты с последующим превращением в производное азулена. Сам гептафульвен выделен не был, так как он легко превращается в бесцветный полимер. Энергия резонанса при замыкании сопряженной системы введением в циклогептатриен четвертой двойной связи не превышает 4—6 *ккал/моль* (определено по теплотам гидрирования).

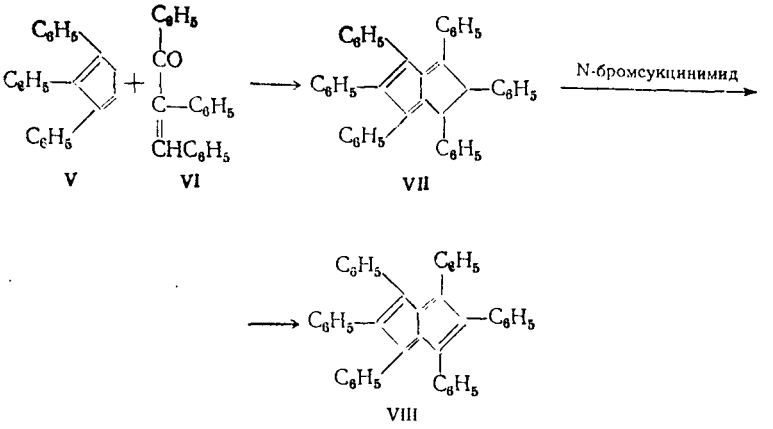
Ле Гофф[1] (1962) получил гексафенилпентален VIII, использовав в качестве промежуточного продукта 1,2,3-трифенилциклопентадиен V, синтезированный Посоном (1961) в процессе получения гексафенилфульвалена. Лучше всего получать 1,2,3-трифенилциклопентадиен V путем конденсации бензила I с метилбензилкетоном II; образующийся циклический оксикетон III в дальнейшем восстанавливают и дегидратируют:



I II III IV V

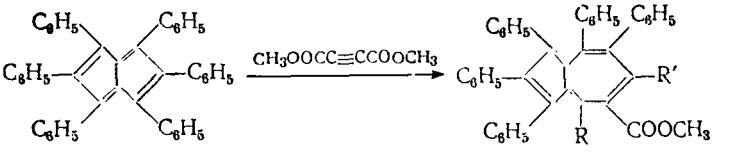
[1] Юджин Ле Гофф; родился в 1934 г. в Пассанке (штат Нью-Джерси, США); доктор философии Корнеллского университета (ученик Бломквиста).

Действуя фторидом калия на смесь 1,2,3-трифенилциклопентадиена V и непредельного кетона VI в диметилсульфоксиде, Ле Гофф осуществил дегидративную конденсацию Михаэля и Кневенагеля и получил дигидрогексафенилпентален VII в виде больших желтых игл (т. пл. 267 °С). При дегидрировании последнего действием N-бромсукцинимида в четыреххлористом углероде, не содержащем кислорода, получался гексафенилпентален VIII в виде зеленовато-коричневых игл (т. пл. 276 °С):



V VI VII VIII

В то время как в растворах соединение VIII чувствительно к действию воздуха, в кристаллическом состоянии оно, по-видимому, устойчиво. Нагревание углеводорода VIII с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты приводит к расширению одного кольца на два атома углерода и образованию с выходом 65% темного зеленовато-синего азулена (IX или IXa):

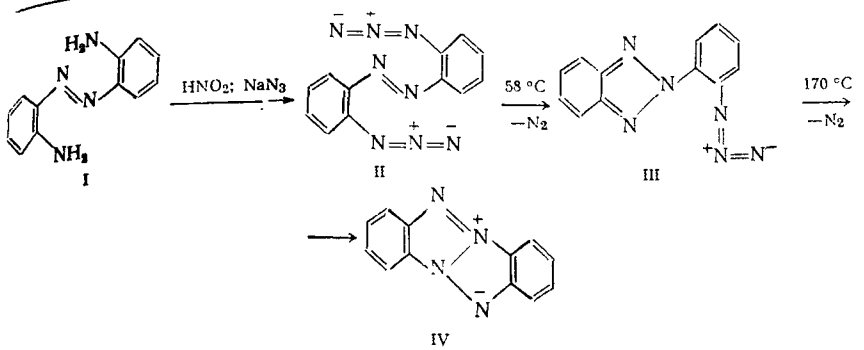


VIII

IX (R=C6H5; R'=COOCH3)
IXa (R=COOCH3; R'=C6H5)

Карбони и Кэсл[1] (1962) синтезировали дибеизтетраазопентален IV, содержащий новую гетероароматическую систему. Тетраазотированием о,о'-диаминоазобензола I и реакцией с азидом натрия был получен о,о'-диазидоазобензол II, который при нагревании в декалине при 58 °С теряет одну молекулу азота, превращаясь с хорошим выходом в 2-(о-азидофенил)-1,2,3-бензтриазол III. Путем пиролиза при 170 °С отщепляется вторая молекула азота, и образуется желтое вещество, которому была приписана структура IV, так как его химические свойства и спектр ЯМР исключают возможность дибензтетраазациклооктатетраенового строения:

[1] Джон Е. Кэсл; родился в 1919 г. в Миннеаполисе (штат Миннесота, США), доктор философии Висконсинского университета (ученик Адкинса).



I II III IV

Гетероциклическое соединение IV плавится при 238 °С и способно возгоняться без разложения при атмосферном давлении. Оно растворяется в концентрированной серной кислоте и выпадает при разбавлении этого раствора водой; его ацетоновый раствор устойчив к действию перманганата калия.

Формула IV является одной из нескольких биполярных резонансных структур.

При участии в π-электронной системе шести электронов четырех атомов азота плоская молекула этого тетраазопентадиена может принимать электронное строение, аналогичное описанному Кацом строению двухзарядного аниона пентадиена (стр. 504).

28.12 Циклополиены. — Из рассмотрения возможной устойчивости моноциклических полностью сопряженных полиолефинов с большим числом углеродных атомов, чем у циклооктатетраена, следует, что циклополиены C_{10}, C_{12}, C_{14} и C_{16} должны быть сильно дестабилизированы пространственным отталкиванием внутренних водородных атомов.

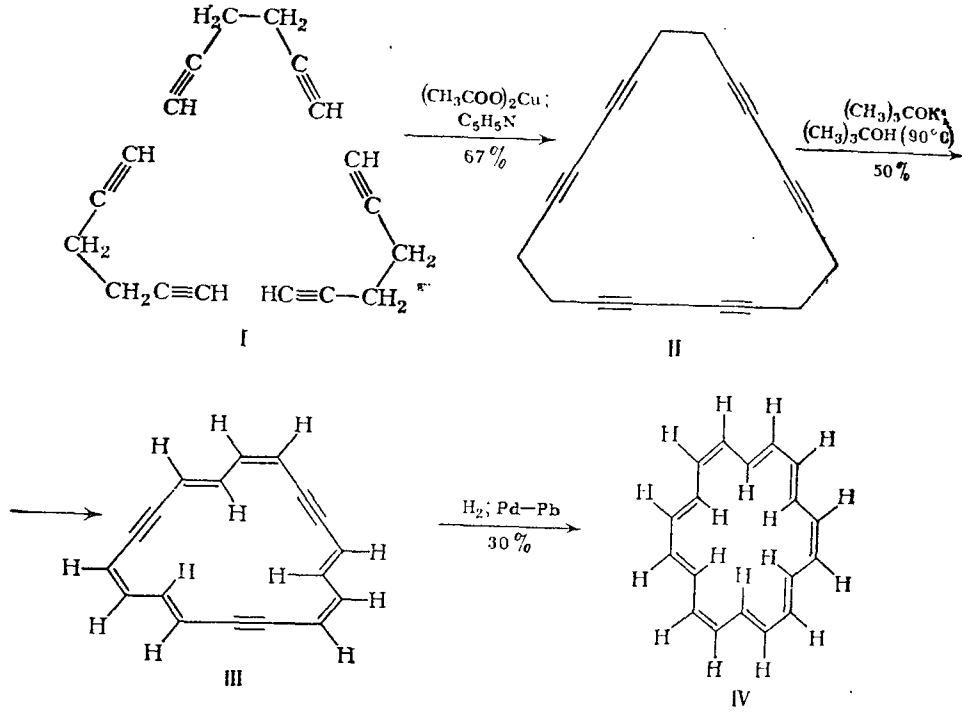
Кроме того, возможность трансаннулярных влияний в процессе построения таких колец налагает известные ограничения при синтезах, особенно при использовании реакции дегидрирования. Даже циклополиен C_{16} не может принять конформацию, достаточно плоскую, чтобы была возможна резонансная стабилизация. У. Бэкер[1] и Мак-Оми предсказали, что низшим устойчивым соединением этого ряда должен быть циклооктадеканонаен и что он может проявлять пониженную ненасыщенность, характерную для ароматических соединений. Эта точка зрения была изложена в основном тексте книги «Небензоидные ароматические соединения», а в примечании, добавленном при корректуре, уже был описан синтез C_{18}-углеводорода, выполненный Зондхеймером и сотрудниками Института Вейцмана. За период 1957—1961 гг. эта группа исследователей осуществила синтез ряда циклополиенов и циклополиинов при помощи общего метода, который излагается ниже для случая циклооктадеканонаена.

При окислительной полимеризации гексадиина-1,5 (I) под действием ацетата меди в пиридине получается тримерный циклический гексаин II наряду с тетрамерными и пентамерными аналогами. Циклический гексаин II, представляющий собой термически неустойчивое кри-

[1] Уилсон Бэкер; родился в 1900 г. в Рапкорне (Англия); доктор наук Манчестерского университета (ученик Лэпуорта и Робинсона).

сталлическое вещество, при нагревании с *трет*-бутилатом калия в *трет*-бутаноле претерпевает прототропную изомеризацию в полностью сопряженный гексаентриин III. Последний представляет собой коричневое высокоплавкое вещество (т. пл. 192 °С), выдерживающее хранение в течение нескольких дней.

При гидрировании над катализатором Линдлара гексаентриин III дает [18]-аннулен IV, являющийся C_{18}-винилогом бензола и циклооктатетраена:

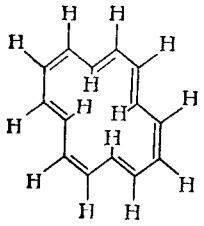


I II III IV

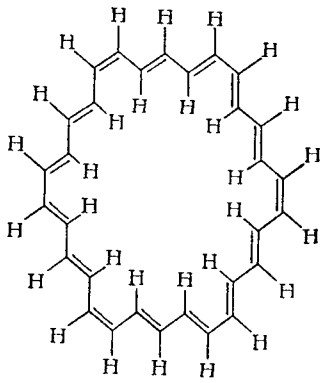
Углеводород IV содержит $(4n+2)\pi$-электронов, где $n=4$, и может быть плоским или почти плоским. Он настолько устойчив, что может храниться на свету и на воздухе в течение нескольких дней, но легко гидрируется до соответствующего циклоалкана, и его система явно реакционноспособна. Спектр ЯМР (пики внешних протонов при 1,2 τ и внутренних протонов при 11,8 τ) показывает, что углеводород является ароматическим в том отношении, что способен сохранять индуцированное движение электронов по кольцу.

Аналогичный циклополиен $C_{30}H_{30}$ (VI, красно-коричневый) тоже отвечает требованиям правила Хюккеля для проявления ароматической устойчивости (30 π-электронов, $n=7$) и, вероятно, может существовать в планарной конфигурации VI. Однако он менее стабилен, чем [18]-аннулен IV, настолько, что его не удается точно проанализировать.

Циклополиен C_{14} (формула V, темно-коричневые кристаллы, т. пл 135 °С), имеющий $(4n+2)$ π-электронов, где $n=3$, может соответствовать периферийному скелету пирена, антрацена или фенантрена, но ни в одном из этих случаев его кольцо не может быть плоским, и вещество крайне неустойчиво:



V



VI

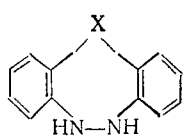
[16]-Аннулен, полученный в виде оранжевого масла, тоже неустойчив (Зондхеймер и Гаони, 1961). Синтез по методу этих авторов открыл изящный путь получения циклоалкенов, например углеводородов C_{40}, C_{45} и C_{54}.

Новый способ, успешно исследованный на линейных моделях, основан на перегруппировке 1,5-енинов под влиянием *трет*-бутилата калия в сопряженные полиены; вероятно, при этом промежуточно образуются аллены (Зондхеймер, 1961):

$$CH{\equiv}C{-}(CH_2)_2{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow{(CH_3)_3COK} CH_2{=}C{=}CH{-}CH_2{-}CH{=}CH_2 \longrightarrow H(CH{=}CH)_3H$$

Этим методом были синтезированы сопряженные полиены, имеющие 3, 5, 6, 8 и 10 двойных связей.

28.13 Гетероциклы. — Гетероциклические кольца соединений Iа—Iг содержат по 10 π-электронов и поэтому могут проявлять некоторую ароматичность, тогда как гетероцикл Iд содержит только 8 π-электронов.



I а (X = NH)
I б ($X = NCH_3$)
I в (X = O)
I г (X = S)
I д ($X = CH_2$)

Аллингер установил (1962), что соединения Iа — Iд заметно не различаются по своим УФ-спектрам, и на основании этого и других фактов пришел к заключению, что особой ароматичности, ожидаемой для систем с $(4n+2)$ электронами, эти гетероциклы не проявляют.

УГЛЕВОДЫ*

29.1 Классификация. — Название «гидраты углерода» или углеводы возникло давно, поскольку C_6-сахара (гексозы) — глюкоза и фруктоза имеют эмпирическую формулу $C_6H_{12}O_6$ или $C_6(H_2O)_6$. Как известно, обе эти гексозы являются моносахаридами и образуются при кислотном гидролизе дисахарида сахарозы (химическое название тростникового сахара):

$$\underset{\text{сахароза}}{C_{12}H_{22}O_{11}} + H_2O \longrightarrow \underset{\text{глюкоза}}{C_6H_{12}O_6} + \underset{\text{фруктоза}}{C_6H_{12}O_6}$$

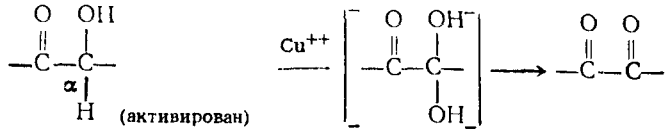
$$[\alpha]_D = +66{,}5^\circ \qquad [\alpha]_D = +52^\circ \qquad [\alpha]_D = -92^\circ$$

Сахароза — правовращающее соединение; смесь гексоз, образующаяся в результате ее гидролиза и известная под названием инвертного сахара, вращает плоскость поляризованного света влево. Мед представляет собой сильно инвертированную сахарозу вследствие того что пчелы вырабатывают фермент инвертазу, способный гидролизовать сахарозу. Обе гексозы встречаются во многих плодах (лат. fructus — плод). *D*-Глюкоза (греч. glykys — сладкий) известна также под названием виноградного сахара или декстрозы, а *D*-фруктоза — левулозы. Большинство природных моносахаридов является гексозами или пентозами и имеет сладкий вкус. Из трех дисахаридов, в состав которых входят две молекулы глюкозы, мальтоза обладает только одной третью сладости сахарозы, целлобиоза не имеет сладкого вкуса, а генциобиоза — горькая. В природе широко распространены также ди-, три-, тетра-, пента- и гексасахариды. Представители этой группы, содержащие до 10—12 моносахаридных остатков, называются олигосахаридами (греч. oligo — мало). Полисахариды — целлюлоза, гликоген и крахмал содержат тысячи глюкозных остатков, связанных друг с другом кислородными мостиками, каждый из которых при гидролизе способен образовывать две гидроксильные группы; их формула $(C_6H_{10}O_5)_n \cdot H_2O$ или упрощенно $(C_6H_{10}O_5)_n$.

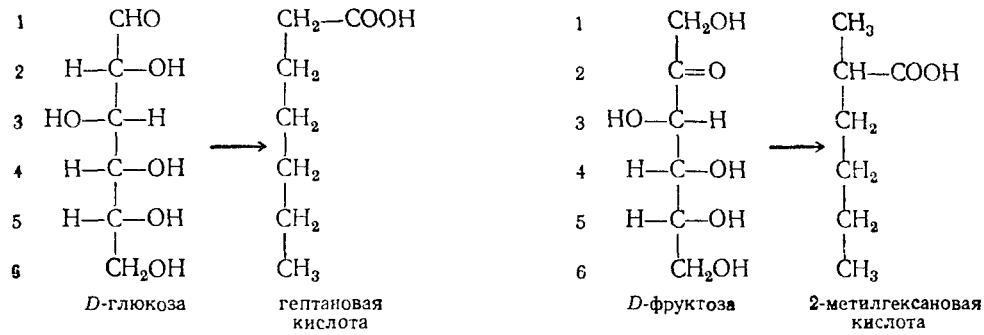
29.2 Глюкоза и фруктоза. — Строение открытой цепи этих гексоз было выведено, исходя из нескольких простых наблюдений. Оба сахара восстанавливают фелингову жидкость и, следовательно,

* Перевод А. Я. Хорлина.

являются либо альдегидами, либо ацилоинами:



Килиани[1] показал (1888), что оба эти сахара присоединяют цианистый водород. После гидролиза цианогидринов и восстановления образующихся гексаоксикислот иодистоводородной кислотой в присутствии красного фосфора он получил из глюкозы гептановую, а из фруктозы 2-метилгексановую кислоту. Таким образом, было доказано наличие карбонильных групп у C_1 в глюкозе и у C_2 в фруктозе:



Образование кристаллических пентаацетатов подтверждало присутствие в обоих сахарах пяти гидроксильных групп. Причем единственной устойчивой структурой в этом случае является такая, в которой с каждым из пяти имеющихся углеродных атомов связана только одна гидроксильная группа. Классические исследования Э. Фишера[2], касающиеся конфигурации углеводов, изложены ниже; здесь только отметим, что фруктоза и глюкоза имеют одинаковую стереохимическую конфигурацию центров асимметрии при C_3, C_4 и C_5.

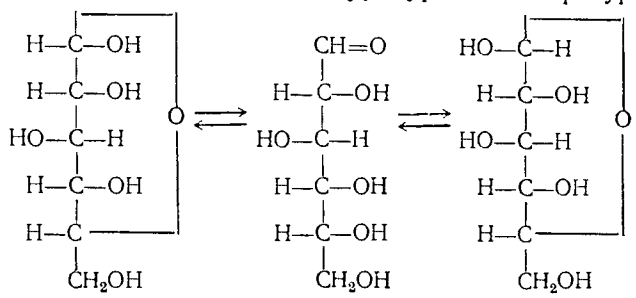
29.3 Пиранозы и пиранозиды. — *D*-Глюкоза восстанавливает фелингову жидкость и присоединяет цианистый водород, однако, в противоположность обычным альдегидам не дает реакцию Шиффа*. Другая особенность глюкозы состоит в том, что она претерпевает мутаротацию. Глюкоза кристаллизуется из воды в виде моногидрата; безводное вещество выкристаллизовывается из метилового спирта, как теперь установлено, в виде α-формы (т. пл. 147 °С, разл.); 1 *г* этого вещества растворяется в 1,1 *мл* воды при 25 °С, в 0,178 *мл* воды при 90 °С и в 120 *мл* метилового спирта при 20 °С. Соединение нерастворимо в эфире, очень слабо растворимо в абсолютном этиловом спирте, но растворимо в горячем пиридине и уксусной кислоте. Измерение удельного вращения свежеприготовленных растворов в воде и экстраполяция к нулевому времени дает начальную величину $[\alpha]_D = +112°$ с постепенным ее уменьшением до равновесного значения +52°. Следы кислоты или основания ускоряют этот процесс. Осаждение этиловым

* Удаление SO_2 из бесцветного (восстановленного) раствора фуксинсернистой кислоты с образованием ярко-розовой окраски.

[1] Генрих Килиани (1855—1945); родился в Вюрцбурге (Германия); доктор философии Мюнхенского университета (ученик Эрленмейера); работал во Фрейбурге. Лит.: Ber., 82 A, 1 (1949).

[2] Биографию Эмиля Фишера см. том 1, стр. 92. Воспоминания его сына Г. Фишера, см. Ann. Rev. Biochem., 29, 1 (1960).

спиртом, обезвоживание и повторная кристаллизация из метилового спирта снова приводят к α-форме с начальным удельным вращением $[\alpha]_D = +112°$. В 1895 г. Танре[1] разработал другой метод кристаллизации глюкозы и открыл ее новую форму, β-форму. Он добавлял очень концентрированный раствор обычной α-формы маленькими порциями в чашку для выпаривания, поддерживая температуру около 110 °С; по мере того как вода испарялась, медленно выделялась кристаллическая β-форма глюкозы. Позднее это вещество было получено при перекристаллизации α-формы из уксусной кислоты. Свежеприготовленный раствор β-формы глюкозы имеет удельное вращение $[\alpha]_D = +19°$, которое увеличивается до равновесного значения +52°. В настоящее время известно, что обе формы глюкозы являются окисями (циклическими полуацеталями) с приведенной ниже структурой и конфигурацией:



α-*D*-глюкопираноза β-*D*-глюкопираноза

Поскольку шестичленный окисный цикл присутствует в пиране, то эти циклические формы сахаров называют пиранозами, а окиси сахаров с пятичленным циклом — фуранозами. В водном растворе α- и β-формы циклических полуацеталей взаимно превращаются друг в друга через альдегидную форму (или ее гидрат), которая присутствует в ничтожно малых количествах. Реакции с фелинговой жидкостью и цианистым водородом в подходящих условиях необратимы и осуществляются через альдегидную форму, но очень низкая равновесная концентрация этого активного промежуточного соединения является неблагоприятным фактором для обратимой реакции с реактивом Шиффа. Обе циклические формы эпимерны при C_1. Однако так как отношения между этими лабильными изомерами весьма специфичны, их назвали аномерами (греч. апо — верхний).

Стереохимию этих пираноз лучше всего можно видеть из конформационных формул α- и β-форм (соотношение форм приведено под стрелкой):

α- β-

Форма кресла, обладающая наибольшей стабильностью, должна быть такой, чтобы объемистая оксиметильная группа имела экваториальную ориентацию; поскольку она связана с C_5, все сахара *D*-ряда соответствуют такой же конформации кресла. Следует отметить, что

[1] Шарль Танре (1847—1917); родился в Жуанвиле на Марне (Франция); работал аптекарем в Париже.

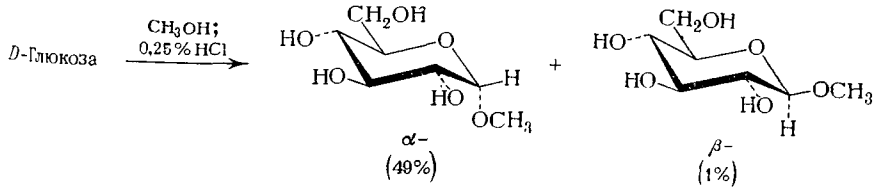
β-*D*-глюкопираноза, сахар, наиболее широко распространенный в природе, имеет устойчивую конформацию с экваториальным расположением всех заместителей. α-Форма, в которой аномерный (гликозидный) гидроксил — аксиальный, менее устойчива вследствие взаимодействия этой группы с двумя аксиальными атомами водорода. Из величины равновесной концентрации, вычисленной, исходя из удельных вращений обеих чистых форм и удельного вращения равновесного раствора, следует, что β-форма глюкозы действительно является более стабильным аномером.

Тот факт, что гидроксильная группа α-формы находится в *цис*-положении по отношению к гидроксильной группе при C_2, впервые был показан Бёзекеном (см. 15.10). Прибавление α-формы глюкозы к раствору борной кислоты повышает его электропроводность, которая, однако, далее постепенно уменьшается вследствие аномеризации и достигает равновесного значения; прибавление β-формы по той же причине приводит к медленному повышению электропроводности раствора до равновесного значения.

В 1895 г. Э. Фишер, пытаясь получить диметилацеталь по схеме

$$-CHO + 2HOCH_3 \longrightarrow -CH(OCH_3)_2$$

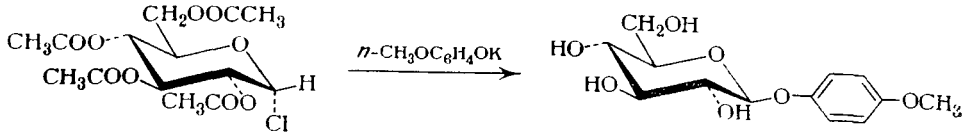
нагревал *D*-глюкозу в кипящем метанольном растворе хлористого водорода. Им было найдено, что кристаллический продукт реакции содержал только одну метоксильную группу и в соответствии с этим было установлено, что он представляет собой метиловый эфир α-окисной формы *D*-глюкозы. Как было показано, этот аномерный эфир α-пиранозы представляет собой метилпиранозид. Год спустя Альберда ван Экенштейн выделил из маточного раствора после отделения α-метил-*D*-глюкопиранозида низкоплавкий левовращающий β-метил-*D*-глюкопиранозид:



В улучшенной методике, разработанной Хельферихом[1], раствор *D*-глюкозы в метиловом спирте, содержащем хлористый водород, кипятят в течение 72 *ч*, охлаждают и отделяют первую порцию кристаллического α-метил-*D*-глюкопиранозида (т. пл. 166 °С; $[\alpha]_D = +158°$). Повторное кипячение (72 *ч*) маточного раствора дает вторую порцию α-метил-*D*-глюкопиранозида, а при концентрировании раствора получают третью. Из маточного раствора может быть выделено небольшое количество низкоплавкого и легче растворимого β-метил-*D*-глюкопиранозида (т. пл. 105 °С; $[\alpha]_D = -34°$). Метилфуранозиды образуются и выделяются весьма легко, однако для этого требуются более мягкие условия реакции. Для синтеза β-изомера лучше использовать путь, избранный Михаэлем (1881) при первом синтезе природного гликозида. Арбутин из толокнянки (*Arctostaphylos uva-ursi*) представляет собой β-*D*-глюкозид гидрохинона. Михаэль получил монометиловый эфир арбутина II путем конденсации весьма активного циклического хлори-

[1] Буркхардт Хельферих; родился в 1887 г. в Грейфсвальде (Германия); доктор философии Берлинского университета (ученик Э. Фишера).

да — тетра-О-ацетил-α-*D*-глюкопиранозилхлорида I с калиевой солью монометилового эфира гидрохинона:



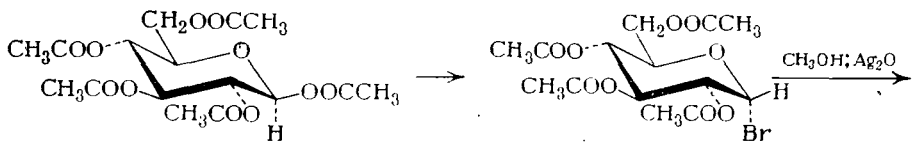
I

II
метиларбутин

Замещение протекает с вальденовским обращением.

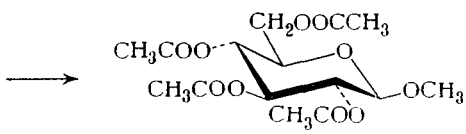
Кенигс и Кнорр (1901) предложили видоизмененный способ синтеза, с равным успехом применимый для алифатических спиртов и для фенолов.

Тетраацетильное производное β-метил-*D*-глюкопиранозида V (т. пл. 105 °С; $[\alpha]_D = -27°$) было получено при взаимодействии тетра-О-ацетил-α-*D*-глюкопиранозилбромида IV с метанолом в присутствии окиси серебра. Бромид IV, как и хлорид I, получают при действии галоидоводородной кислоты на пентаацетильное производное β-*D*-глюкопиранозы III (эта стадия реакции сопровождается вальденовским обращением):



III
пентаацетат β-*D*-глюкопиранозы

IV



V
тетраацетил-
β-метил-*D*-глюкопиранозид

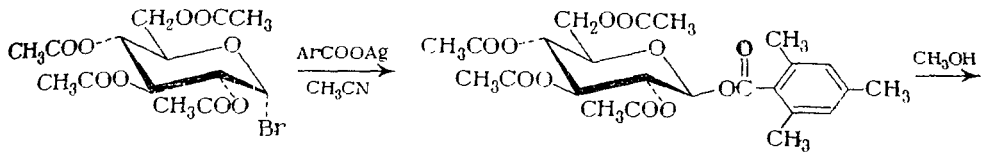
α-Ацетат (на схеме не приведен) (т. пл. 113 °С; $[\alpha]_D = +105°$) и β-ацетат III (т. пл. 132 °С; $[\alpha]_D = +5°$) могут быть получены ацетилированием *D*-глюкозы, причем более высокоплавкий β-ацетат обычно преобладает.

Экваториальный гидроксил β-*D*-глюкозы ацетилируется намного быстрее, чем у α-аномера, имеющего аксиальную гидроксильную группу. Поэтому ацетилирование в горячем уксусном ангидриде в присутствии ацетата натрия как катализатора ускоряет аномеризацию и приводит к избирательному β-ацетилированию *D*-сахара.

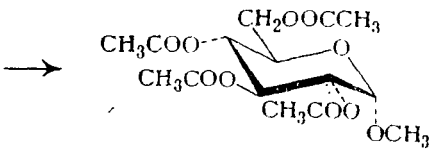
В новом методе синтеза α-гликозидов используют 1-β-мезитоильное производное VII, получающееся при реакции α-бромида VI с серебряной солью мезитиленкарбоновой кислоты (Михель[1], 1955). Эта прост-

[1] Фриц Михель; родился в 1900 г. в Страсбурге (Германия); доктор философии Берлинского университета.

ранственно затрудненная 1-О-ацильная группа достаточно устойчива к действию слабых оснований, поэтому можно провести деацетилирование тетраацетата до 1-мезитоил-β-*D*-глюкозы метиловым спиртом, содержащим следы метилата натрия. Хельферих нашел (1957, 1961), что если раствор VII в метиловом спирте обработать метансульфокислотой и оставить при комнатной температуре, то постепенно вращение становится сильно положительным и с хорошим выходом образуется тетраацетил-α-метил-*D*-глюкопиранозид VIII (т. пл. 102 °С; $[\alpha]_D = +133°$):



VI VII

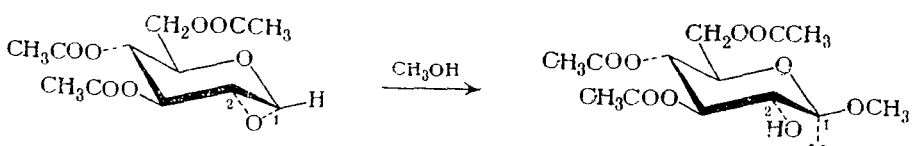


VIII

тетраацетил-
α-метил-*D*-глюкопиранозид

Метилгликозиды не мутаротируют, не восстанавливают фелингову жидкость и инертны по отношению к реагентам на карбонильную группу. Они устойчивы к основаниям, но легко гидролизуются в присутствии следов кислоты. Фишер нашел, что фермент мальтаза гидролизует α-метил-*D*-глюкозид, но не гидролизует β-аномер, а фермент из миндаля — эмульсин гидролизует β-метил-*D*-глюкозид и не изменяет α-изомера. Э. Армстронг[1] (1903), изучая ферментативный гидролиз при помощи поляриметрического анализа, показал, что α- и β-*D*-глюкозиды превращаются в α- и β-*D*-глюкозу, что вытекало из величин оптического вращения.

В результате реакции 1,2-эпоксида IX с метиловым спиртом при комнатной температуре образуется с почти количественным выходом 3,4,6-триацетил-β-метил-*D*-глюкозид X:



IX X

3,4,6-триацетил-1,2-
ангидро-α-*D*-глюкоза

Эта реакция служит химическим подтверждением 1,2-*транс*-конфигурации, приписываемой β-*D*-глюкопиранозе на основании физических данных. В самом деле, разрыв окисной связи у C_1 сопровождается вальденовским обращением, и, таким образом, метоксильная группа у

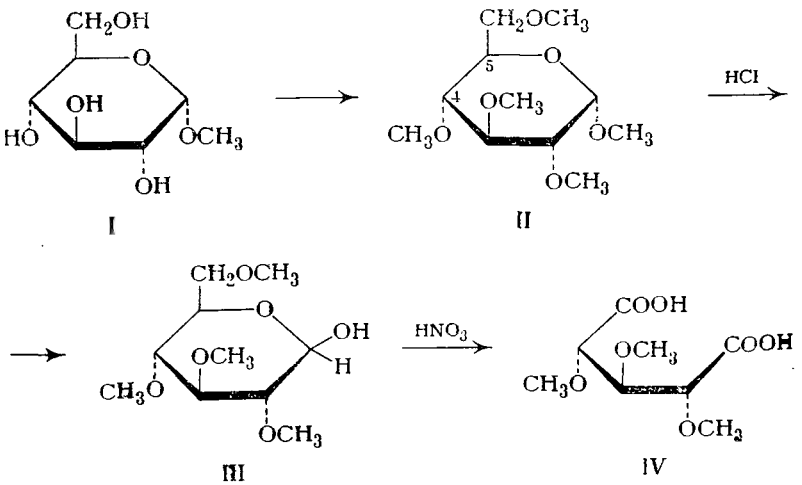
[1] Эдвард Франклин Армстронг (1878—1945); сын Г. Э. Армстронга. *Лит.*: Nature, **157**, 154 (1946).

C_1 приобретает *транс*-конфигурацию по отношению к гидроксильной группе у C_2.

29.4 Определение размера окисного кольца. — Аналогия с лактонами привела первых исследователей, работавших в области химии сахаров, к предположению, что стабильные циклические полуацетали сахаров содержат пятичленные циклы (см. 15.34). Однако исследования Хеуорса[1] и Хёрста[2] показали, что устойчивые *D*-глюкозиды являются пиранозидами. Предложенный ими метод определения размера кольца, примененный к ряду *D*-глюкозы, состоит в исчерпывающем метилировании метил-*D*-глюкозида (например, соединения I) либо диметилсульфатом в 30%-ном растворе едкого натра (Хеуорс, 1915), либо путем многократной обработки иодистым метилом и окисью серебра (Пурди[3], 1903).

В настоящее время известен ряд модификаций метода исчерпывающего метилирования с использованием: иодистого метила в диметилформамиде в присутствии окиси серебра или окиси бария, диметилсульфата и безводного едкого натра в тетрагидрофуране, иодистого метила и металлического калия в жидком аммиаке. В определенных случаях каждый из перечисленных методов метилирования обладает преимуществами перед остальными; следует также отметить, что некоторые из них требуют предварительного метилирования по методу Хеуорса, в результате чего получается частично метилированное производное, растворимое в органических растворителях. Для метилирования сахаров может быть использован также диазометан в присутствии трехфтористого бора в качестве катализатора (см. том I; 8.35). Уокер мл. (1962) показал, что метилирование иодистым метилом в присутствии окиси серебра в диметилформамиде (Куп, 1955) может быть использовано для исчерпывающего метилирования восстанавливающих сахаров; этим методом получают хорошие выходы без предварительной защиты восстанавливающей группы.

Пентаметиловый эфир II гидролизуют разбавленной кислотой для освобождения аномерной гидроксильной группы и получения потенциального альдегида III, который далее окисляют. Метил-α- и метил-β-*D*-глюкозиды дают один и тот же тетраметиловый эфир III, который при окислении превращается в триметоксиглутаровую кислоту IV:



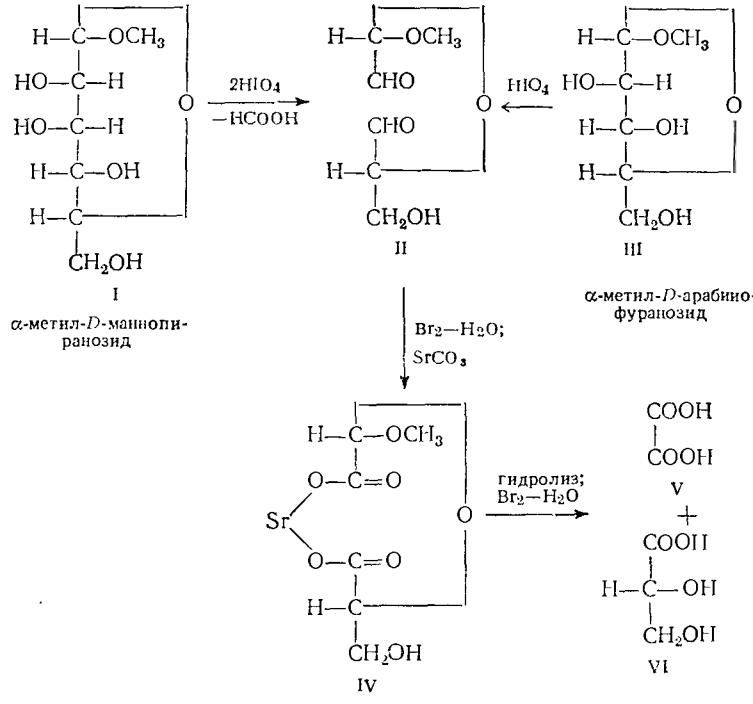
[1] Сэр Норман Хеуорс (1883—1950); родился в Чорли (Ланкашир, Англия); доктор философии Геттингенского университета (ученик Валлаха; доктор наук Манчестерского университета (ученик Перкина мл.); работал в Бирмингамском университете; лауреат Нобелевской премии 1937 г. Лит.: J. Chem., Soc., **1951**, 2790.

[2] Эдмунд Лейнджли Хёрст; родился в 1898 г.; доктор наук Бирмингамского университета (ученик Хеуорса).

[3] Томас Пурди (1843—1916); родился в Биджаре (Шотландия); доктор философии Вюрцбургского университета.

Таким образом, устанавливают, что кислородный атом окисного кольца связан с C_5, а не с C_4.

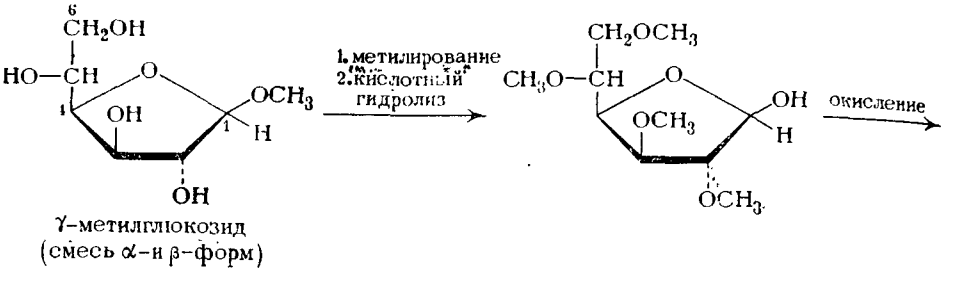
Простой и изящный метод определения размера кольца гликозидов и конфигурации гликозидной связи, который разработали Джексон и Хадсон (1936), состоит в окислении углеводов и их производных иодной кислотой в водном растворе. Пиранозид I потребляет два моля иодной кислоты, а фуранозид III — один моль, причем оба вещества дают с высоким выходом одинаковый диальдегид II. При окислении соединения I удаляются три центра асимметрии, а атом C_3 отщепляется в виде муравьиной кислоты; при окислении соединения III исчезают два центра асимметрии:



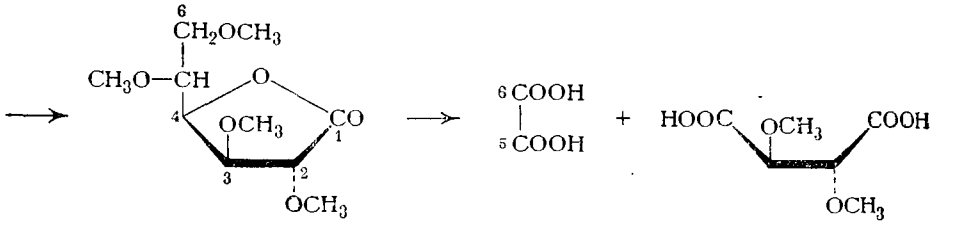
Этот метод дает прямое доказательство того, что гликозиды, отнесенные на основании других данных к ряду α-*D*-гексоз, имеют одинаковые конфигурации при C_1 и C_5, ибо все они образуют диальдегид II, в котором оба эти ассимметричных центра остаются неизменными. При окислении диальдегида бромной водой в присутствии карбоната металла получается двухосновная кислота, легко выделяемая в виде кристаллической соли IV, при гидролизе и окислении которой получается щавелевая кислота и *D*-глицериновая кислота VI. Эта последовательность реакций представляет собой лучший из известных методов получения оптически чистых глицериновой и молочной кислот.

29.5 Фуранозиды. — В своей работе, посвященной метилглюкозидам, Фишер, кроме двух кристаллических продуктов, получил сироп, который он описал (1914) как третий изомер — γ-метилглюкозид. Фишер предполагал, что размер кольца γ-формы должен быть другим, чем у α- и β-изомеров, поскольку она резко отличалась от этих веществ по свойствам: менее устойчива в кислотах, нечувствительна к воздействию мальтазы и эмульсина из миндаля. В дальнейшем было доказано, что γ-метилглюкозид является смесью метил-α- и

β-*D*-глюкофуранозидов. Размер кольца γ-метилглюкозида определен Хеуорсом (1927) методом метилирования. После метилирования и кислотного гидролиза мягкое окисление привело к образованию лактона; окисление лактона азотной кислотой (с образованием щавелевой и диметилтреаровой* кислот) показало, что фишеровский γ-метилглюкозид является фуранозидом:

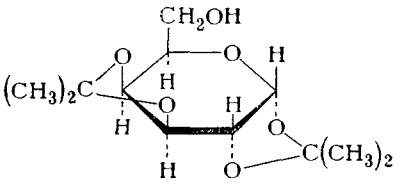


γ-метилглюкозид
(смесь α- и β-форм)



ди-О-метил-*L*-треаровая кислота

Кристаллические этил-*D*-фуранозиды VIII и IX (см. схему на стр. 519) синтезированы Хеуорсом (1929). В основу метода был положен тот факт, что моносахариды с *цис*-вицинальной гликольной группировкой реагируют с ацетоном в присутствии кислотного катализатора или дегидратирующего агента (HCl; H_2SO_4; $ZnCl_2$; безводный $CuSO_4$; P_2O_5), образуя в зависимости от структуры сахаров моно- или диацетониды (изопропилиденовые производные). Так, α-*D*-галактоза, обладающая одной парой *цис*-гидроксилов при C_1 и C_2 и другой парой при C_3 и C_4, легко дает диацетонид пиранозной структуры:

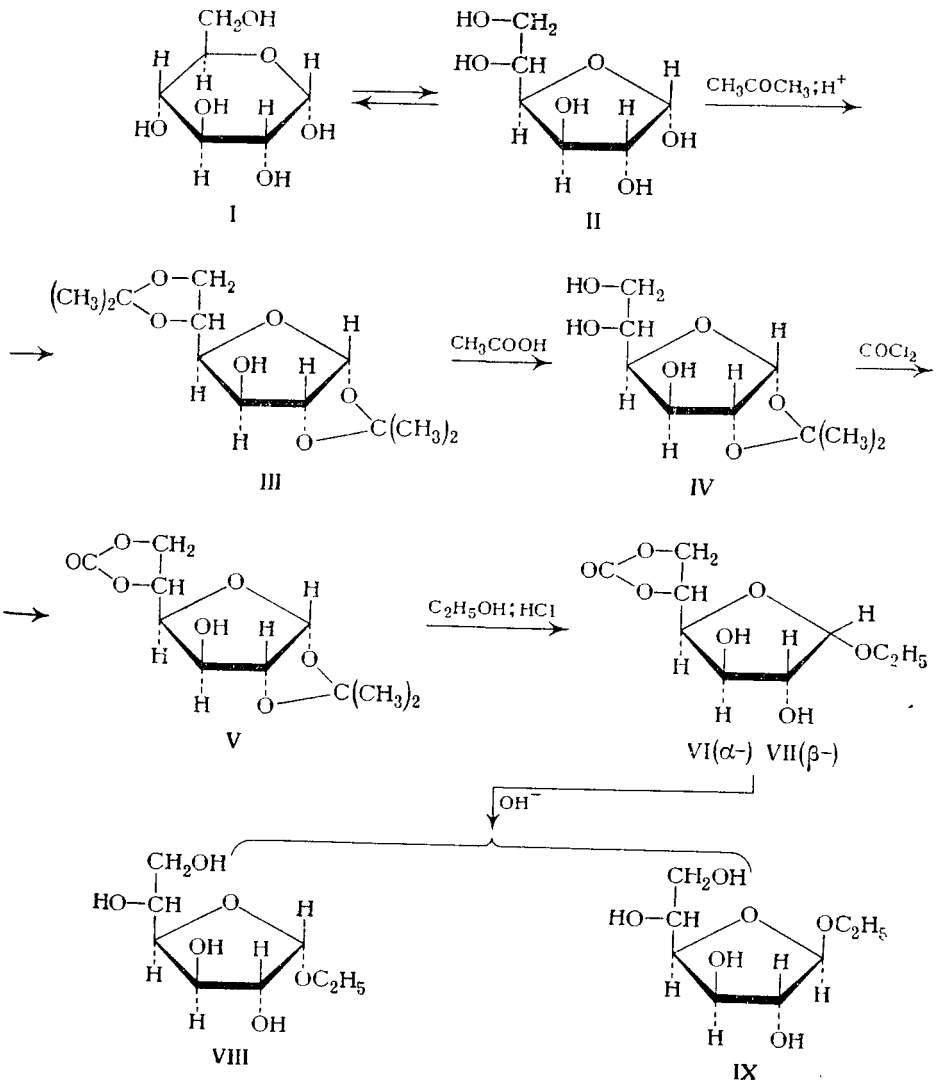


1,2-3,4-диацетонид
α-*D*-галактозы

α-*D*-глюкоза имеет в пиранозной форме I только одну *цис*-вицинальную группировку, но в фуранозной форме II она имеет две такие группировки и в этом случае при взаимодействии с ацетоном получает-

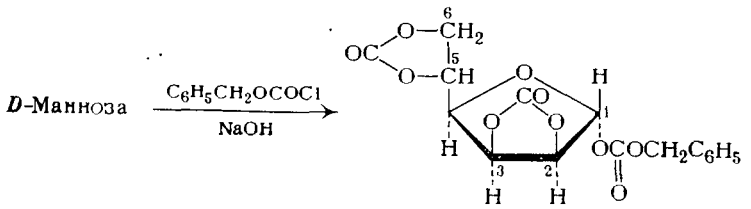
* Номенклатурная система ЮПАК (Международный союз теоретической и прикладной химии). В этой системе приняты следующие названия: глюкаровая, маннаровая, галактаровая и т. д.; пентаровая и тетраровая кислоты; природная винная кислота по этой номенклатуре является *L*-треаровой кислотой, а мезовинная кислота — эритраровой кислотой.

ся 1,2,-5,6-диацетонид III ($[M]_D$=—48,2). Изопропилиденовая группа в положении 5,6 гидролизуется приблизительно в 40 раз быстрее, чем в положении 1,2, и гидролиз соединения III уксусной кислотой приводит к 1,2-моноацетониду IV ($[M]_D$=—26), который в свою очередь при действии фосгена в пиридиновом растворе может быть превращен в 1,2-ацетоинд-5,6-карбонат V. Карбонат более устойчив к кислотному гидролизу, чем ацетонид, и при гидролизе разбавленной кислотой получается 5,6-карбонат глюкозы. Обработка ацетонидкарбоната V этиловым спиртом и хлористым водородом приводит к отщеплению ацетона с одновременной этерификацией, причем образуется смесь α- и β-этилфуранозидкарбонатов VI и VII, которые могут быть разделены путем кристаллизации самих карбонатов или диацетатов. Устойчивая к кислотам карбонатная группа, так же как и ацетильные группы, легко удаляется при щелочном гидролизе, причем образуются 1-эпимерные этил-*D*-глюкофуранозиды VIII и IX ($[M]_D$=+204 и $[M]_D$=—179 соответственно):



В формуле VIII боковая цепь из двух атомов углерода расположена над плоскостью цикла в *транс*-положении по отношению к OC_2H_5-группе у C_1. Пятый углеродный атом в фуранозной структуре VIII сохраняет ту же конфигурацию, что и в пиранозной структуре I или в альдегидной форме, а так как C_5 в формулах фуранозидов располагается ниже C_6, то в противоположность обычной проекционной формуле группа OH расположена слева, а H — справа от C_5.

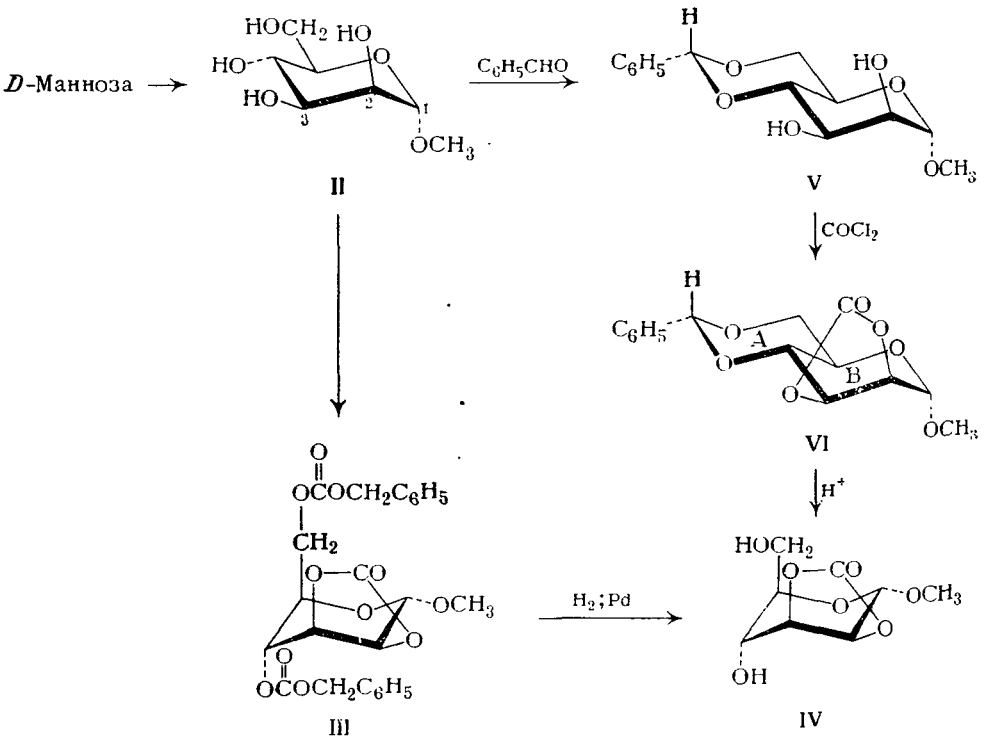
D-Маннноза реагирует с бензиловым эфиром хлоругольной кислоты в присутствии NaOH в водном диоксане при 0 °C, образуя кристаллический дикарбонат моно-O-карбобензокси-α-*D*-маннозы I:



I

Соединение I при гидрогенолизе превращается в 2,3-5,6-дикарбонат *D*-маннофуранозы (Хоу[1] и Приддл, 1961).

В тех же условиях из α-метил-*D*-маннопиранозида II получается 4,6-диэфир 2,3-карбоната, который представлен на схеме в конформации III, хотя конформация полукресла в данном случае является, повидимому, более устойчива.



II V VI III IV

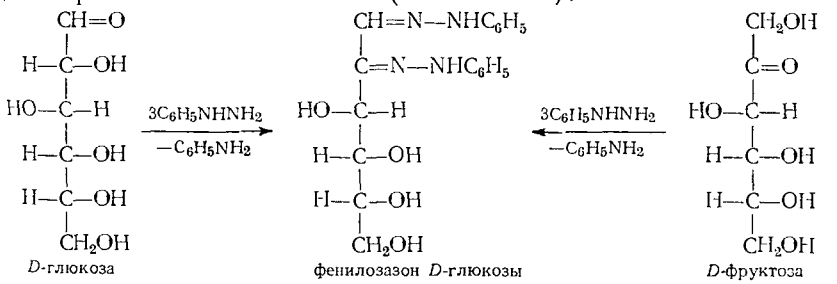
[1] Лесли Хоу; родился в 1925 г. в Салфорде (Ланкашир, Англия); доктор философии Манчестерского университета (ученик Хёрста и Джонса).

Частота валентных колебаний карбонильной группы в инфракрасном спектре указывает на то, что карбонатный цикл является пятичленным (Хоу, 1961); последующий независимый синтез продукта гидрогенолиза IV подтвердил правильность структуры III. Реакция α-метил-*D*-маннопиранозида с бензальдегидом приводит к образованию 4,6-О-бензилиденового производного V, которое при взаимодействии с фосгеном превращается в карбонат VI.

В соединении VI кольцо В представлено на схеме в виде кресла. Однако в этом случае возможна также конформация полукресла и ванны. При кислотном гидролизе VI получается продукт, идентичный IV.

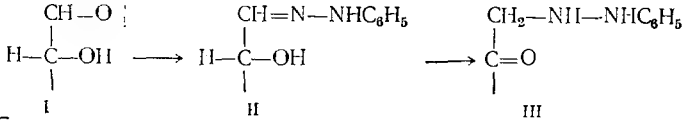
29.6 Фенилозазоны. — Успешное развитие химии сахаров тормозилось трудностью получения кристаллических производных углеводов, так как сахара, особенно не очень чистые, имеют тенденцию образовывать некристаллизующиеся сиропы. Одним из выдающихся вкладов Э. Фишера в химию углеводов было внедрение в 1884 г. в лабораторную практику фенилгидразина, который реагирует со многими карбонильными соединениями, давая малорастворимые и хорошо кристаллизующиеся производные. В докторской диссертации Э. Фишера, выполненной десятью годами ранее в Страсбурге под руководством Байера, было описано открытие, синтез и применение фенилгидразина*.

Реакция фенилгидразина с сахарами протекала неожиданным образом: Э. Фишер нашел, что расходуются 3 *экв* реактива и что продукты, которые он назвал озазонами (**—оз**+гидр**азон**), содержат не один, а два фенилгидразинных остатка. Спустя три года Э. Фишер, выделив чистый фенилгидразон *D*-глюкозы, показал, что последний является промежуточным соединением при образовании фенилозазона, и предположил, что он окисляется фенилгидразином по второму углеродному атому сахара. Его формула для этих производных подтверждалась тем фактом, что *D*-глюкоза и *D*-фруктоза дают один и тот же продукт реакции — фенилозазон *D*-глюкозы (т. пл. 208 °С):



D-глюкоза фенилозазон *D*-глюкозы *D*-фруктоза

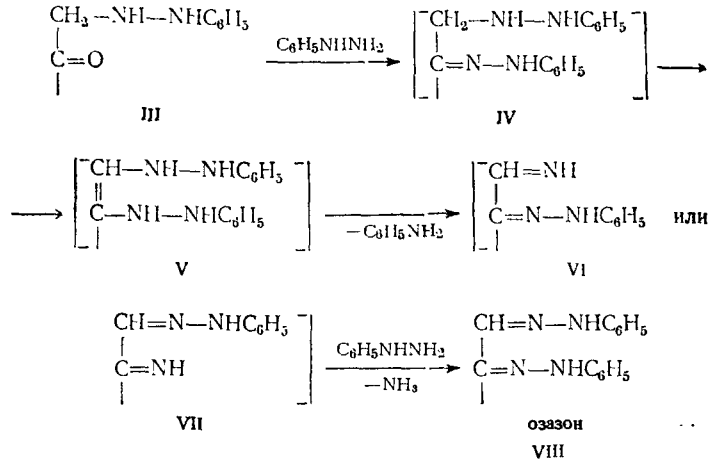
Однако фенилгидразин не является окисляющим агентом, и данные, полученные Вейгандом (1946), подтверждают следующий механизм образования фенилозазонов. Главной определяющей стадией реакции является диспропорционирование фенилгидразона II, которое приводит к образованию соединения III в результате миграции двух атомов водорода от вторичной спиртовой группы к двойной связи C=N:



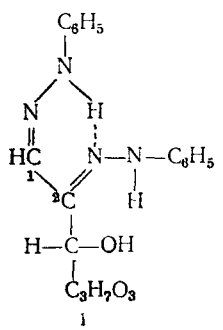
I II III

* После 1891 г. Фишер в течение двенадцати лет страдал от коварного токсического действия фенилгидразина, который впоследствии, несмотря на это, он называл своей «первой и самой продолжительной химической привязанностью».

Амадори наблюдал превращения такого типа на соединениях, структура которых препятствовала образованию озазона (перегруппировка Амадори, 1925—1929). Далее кетон III конденсируется с фенилгидразоном, давая соединения IV, которое в результате аллильной перегруппировки превращается в V. В результате 1,4-элиминирования анилина получается соединение VI или соединение VII, либо оба вместе; последующая конденсация имина с фенилгидразином приводит к образованию фенилозазона и аммиака:



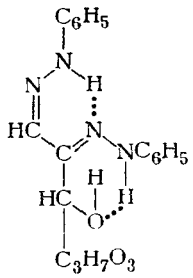
Однако механизм Вейганда не объясняет, почему реакция останавливается с введением двух остатков фенилгидразина. В самом деле, не ясно, почему, например, фенилозазон VIII не подвергается дальнейшей внутримолекулярной реакции окисления — восстановления с участием третьего углеродного атома? Известно, что при взаимодействии глюкозы с фелинговой жидкостью расходуемое количество последней значительно выше вычисленного для окисления одной альдегидной группы, что указывает на продолжение окисления углеводной цепи в результате активирования положения, соседнего с центром ненасыщенности. Согласно нашим предположениям, фенилозазон стабилизуется вследствие образования хелата I:



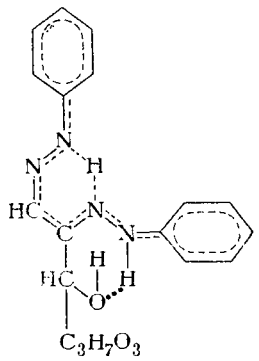
I

Это предположение было подтверждено химически Местером (1955). На основании изучения УФ-спектров модельных соединений Хензеке (1958) пришел к заключению о наличии дополнительной во-

дородной связи (C—O···H—N), как это показано в формуле II, и объяснил стабильность образующегося озазона наличием системы сопряжения, как это представлено в формуле III:



II



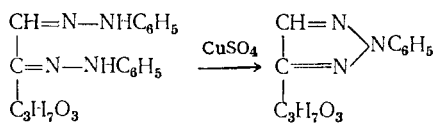
III

Фенилозазоны — светло-желтые кристаллические соединения, которые можно идентифицировать по их температурам разложения и по формам кристаллов.

Оттинг (1961) исследовал ИК-спектры фенилозазонов семнадцати моносахаридов и нашел, что спектроскопия этих соединений может быть с успехом использована для идентификации сахаров. Растворимость озазона в воде заметно меньше, чем у исходного сахара, поскольку введение двух остатков фенилгидразина, например, в молекулу гексозы увеличивает молекулярный вес на 64%; образующееся производное содержит на одну гидроксильную группу меньше и, кроме того, имеет две гидрофобные фенильные группировки.

Таким образом, озазон, который легко получается при кратковременном нагревании раствора, содержащего фенилгидразин и сахар, как правило, легко выделяется из разбавленного раствора неочищенного сахара.

При нагревании с раствором сульфата меди фенилозазоны превращаются в фенилтриазолы (IV):

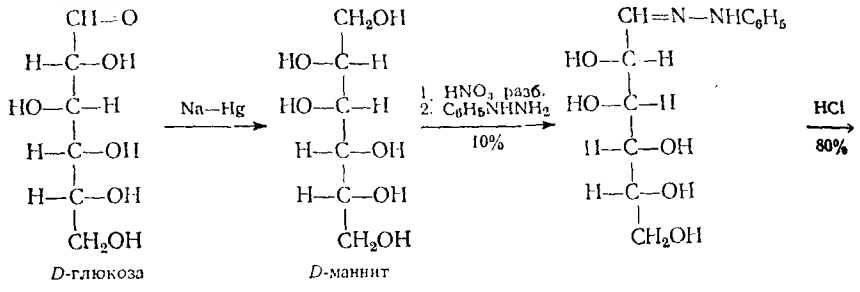


IV

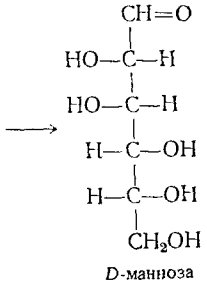
При использовании последних для идентификации сахаров получаются более надежные результаты.

29.7 ***D*-Маннноза.** — В 1888 г. Э. Фишер при восстановлении *D*-глюкозы амальгамой натрия наряду с главным продуктом нормального восстановления — сорбитом получил сахарный спирт, из которого после окисления образуется не глюкоза, а новая альдогексоза, которую удалось выделить в виде фенилгидразона. Полученный новый гексит оказался маннитом, образующимся в результате частич-

ной эпимеризации у C_2 исходной альдозы, которая протекает под действием щелочи еще до восстановления:



D-глюкоза *D*-маннит



D-манноза

Интересно, что структура *D*-маннита такова, что окисление любой из двух концевых гидроксильных групп дает одну и ту же альдозу.

Маннит представляет собой легко кристаллизующееся, высокоплавкое соединение (т. пл. 166 °С; $[\alpha]_D = -0{,}5°$), хуже, чем другие сахарные спирты, растворимое в воде (в 100 *г* воды при 14 °С растворяется 13,0 *г* *D*-маннита). Поэтому он был первым сахарным спиртом, выделенным в кристаллическом состоянии. Впервые выделил его Пруст (1806) из манны — сладковатых выделений цветущего ясеня (*Fraxinus ornus*).

Как было впоследствии найдено, многие полисахариды образуют *D*-маннозу при гидролизе. В книге Фишера «Руководство по получению органических препаратов» (1908) описывается приготовление этого сахара путем кислотного гидролиза стружек — отходов, получающихся при вытачивании пуговиц из так называемой растительной слоновой кости — семян пальмы тагуа. В прописи рекомендуется выделять *D*-маннозу через фенилгидразон с последующим разложением этого труднорастворимого производного путем обменной реакции с бензальдегидом.

Выяснение структуры и конфигурации *D*-маннозы не вызвало трудностей, поскольку при реакции фенилгидразона маннозы с избытком фенилгидразина получается фенилозазон *D*-глюкозы. Следовательно, эти сахара представляют собой 2-эпимерные альдогексозы.

29.8 Перегруппировка Лобри де Брюина[1] — Ван Экенштейна[2]

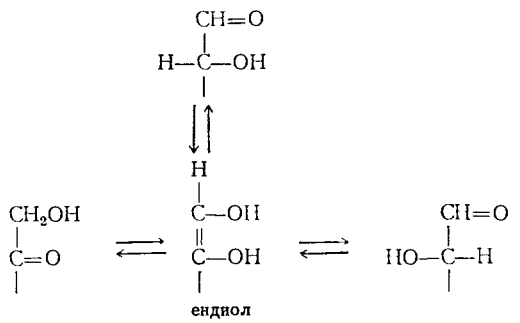
Образование маннита при восстановлении глюкозы в щелочной среде, наблюдавшееся Э. Фишером, является результатом пере-

---

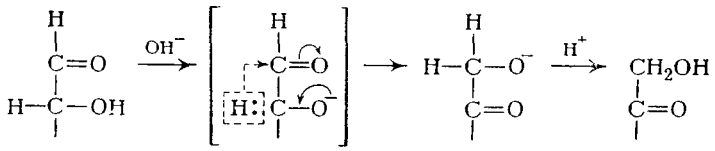
[1] Лобри де Брюин (1857—1904); родился в Леденвардене (Голландия); доктор философии Лейденского университета; работал в Амстердамском университете. Лит.: Ber., 37, 4827 (1904); J. Chem. Soc., 87, 570 (1905); Rec. trav. Chim., 24, 223 (1905).

[2] В. Альберда Ван Экенштейн (1858—1937); родился в Гренингене (Голландия); работал в Амстердамском университете.

группировки, аналогичной перегруппировке α-кетолов в щелочных растворах, открытой голландскими исследователями и названной их именем. Действительно, при обработке альдозы щелочью обычно получается смесь 2-кетозы, исходной альдозы и ее 2-эпимера. Изомеризация протекает через образование ендиола:



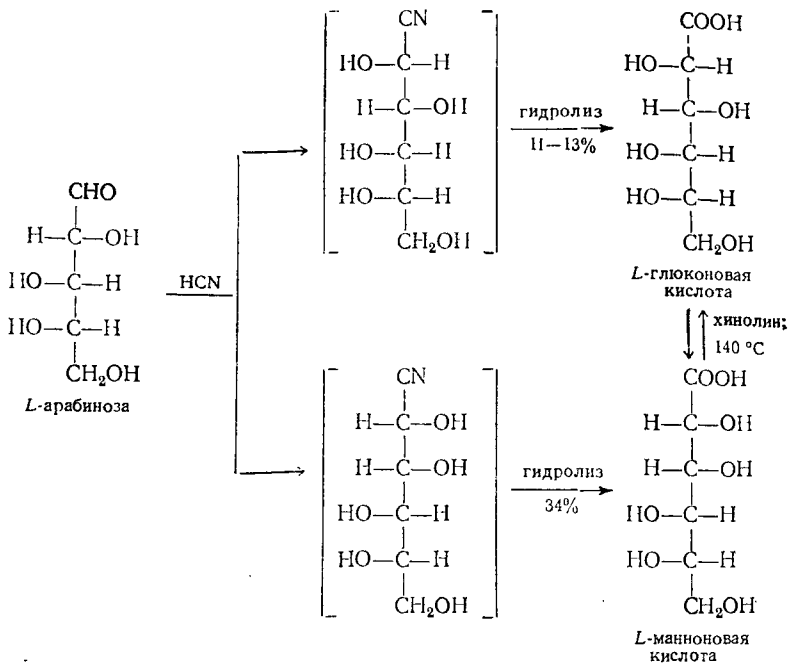
В пользу подобной схемы свидетельствует тот факт, что в присутствии тяжелой воды атом дейтерия обнаруживается в сахаре как у C_1, так и у C_2, что, очевидно, является результатом обмена с кислой ендиольной группировкой. Моносахарид, имеющий метоксильную группу во втором положении, эпимеризуется в этих условиях с одновременным обменом атома водорода на дейтерий у C_2. Вероятным является следующий механизм превращения альдозы в кетозу. Нуклеофильная атака иона гидроксила приводит к образованию промежуточного аниона, в котором водород мигрирует со своей электронной парой от C_2 к C_1; обратный процесс, по-видимому, обусловливает эпимеризацию у C_2:



При действии щелочей на *D*-глюкозу всегда образуется равновесная смесь, содержащая *D*-глюкозу и *D*-маннозу, в которой *D*-глюкоза преобладает. С точки зрения устойчивости обоих эпимеров преобладание в смеси *D*-глюкозы вполне понятно, так как ее гидроксильная группа при C_2 занимает экваториальное положение, в то время как у *D*-маннозы она аксиальна.

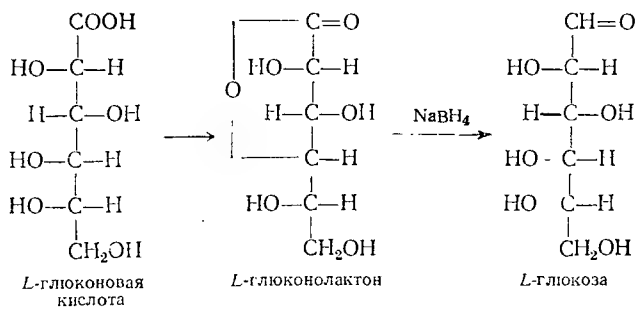
29.9 Синтез углеводов. — Цианогидринный синтез, разработанный Килиани, является классическим методом удлинения цепи альдоз. Э. Фишер нашел, что при этом образуются два изомерных нитрила; например, *L*-арабиноза — пентоза, получаемая при гидролизе

различных растительных камедей, превращается в этой реакции в два эпимера — *L*-глюконовую и *L*-маннионовую кислоты:



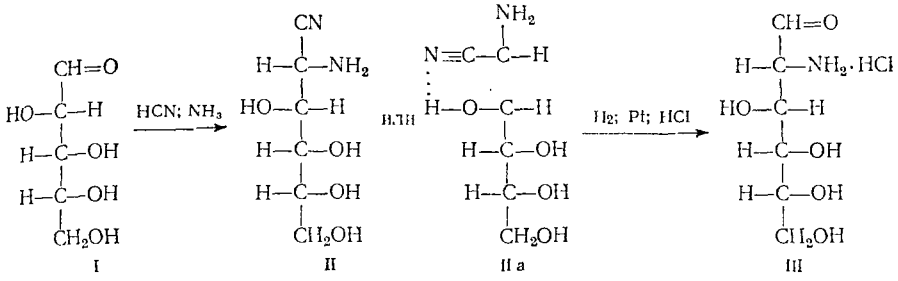
Интересно отметить, что преимущественно образуется нитрил глюконовой кислоты; соотношение обоих цианогидринов арабинозы составляет 3 : 1.

Из кислоты, образующейся по реакции Килиани, например, из *L*-глюконовой кислоты, путем лактонизации и последующего восстановления легко получается соответствующая альдоза:



Куп и сотрудники (1956—1961) разработали метод синтеза *D*-гексозаминов (2-амино-2-дезоксигексоз) путем присоединения аммиака и цианистого водорода к пентозе с последующим гидрированием образующегося α-аминонитрила II в слабокислом растворе. Таким путем были получены все восемь *D*-гексозаминов. При первоначальном присоединении всегда образуется смесь неравных количеств 2-эпимеров. Так, например, конечными продуктами синтеза из *D*-арабинозы I являются

гидрохлорид *D*-глюкозамина III (выход 64%) и гидрохлорид *D*-маннозамина (выход 1%):

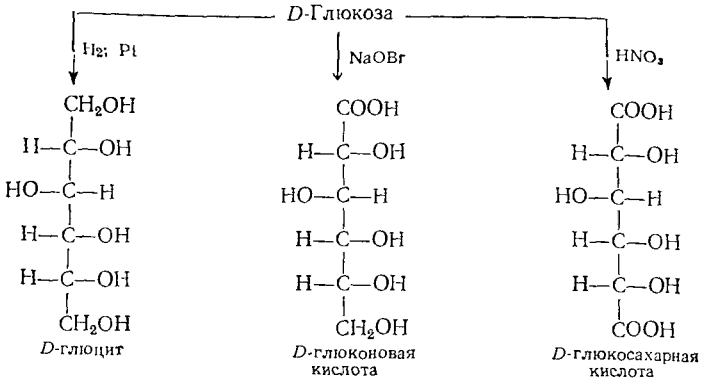


Основным продуктом всегда является тот, в котором аминогруппа и гидроксильная группа при C_3 имеют *транс*-конфигурацию, как это видно из приведенного примера.

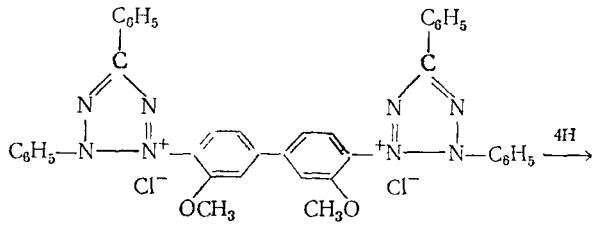
В других случаях отношение *транс*- и *цис*-изомеров (выходы) составляет: 28 : 7, 38 : 8 и 29 : 9. Преимущественное образование 2,3-*транс*-эпимера II может быть объяснено либо с помощью правила Прелога—Крама, либо исходя из предположения, что этот эпимер стабилизуется благодаря образованию хелата типа IIa. Хотя аллозамин и талозамин не являются основными продуктами и образуются лишь с очень низкими выходами, поскольку имеют 2,3-*цис*-конфигурацию, Кун и Иохимс (1961) нашли, что эти редкие сахара могут быть легко получены в чистом состоянии с использованием принципа «растворимость—продукт» (сформулирован Димротом в 1910 г. для раствора, насыщенного двумя взаимопревращающимися соединениями и соприкасающегося с твердой фазой, которая первоначально содержит немного только одного изомера). Использование этого принципа иллюстрируется следующим примером. Известно, что заместитель N-бензильного типа подавляет способность гексозамина эпимеризоваться и легко элиминируется путем гидрогенолиза. При конденсации *D*-рибозы с 9-аминофлуореном образуется N-(флуоренил-9)-*D*-рибозимин, дающий с цианистым водородом в этанольном растворе смесь, богатую альрозаминонитрилом, которая содержит лишь небольшое количество аллозаминонитрила.

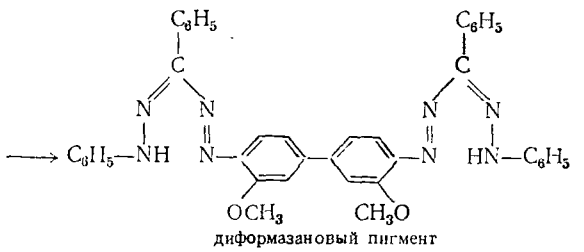
Если суспензию этой смеси в изопропаноле перемешивать в течение 13 ч при 65 °C в атмосфере азота, то твердая фаза, отделенная от раствора при этой же температуре, представляет собой почти чистый N-(флуоренил-9)-*D*-аллозаминонитрил. При гидрогенолизе в разбавленном растворе соляной кислоты флуоренильная группа удаляется и образуется гидрохлорид β-*D*-аллозамина с суммарным выходом 53%.

29.10 Окисление и восстановление. — При каталитическом или электрохимическом восстановлении глюкозы продуктом реакции является глюцит (т. пл. 97 °C; $[\alpha]_D = -2°$), известный также под названием сорбит (лат. *sorbum* — фрукт). В результате окисления гипобромитом затрагивается только альдегидная группа и получается одноосновная альдоновая — *D*-глюконовая кислота. При действии азотной кислотой окисляются альдегидная и первичная спиртовая группировки и образуется двухосновная *D*-глюкосахарная (глюкаровая) кислота (см. сноску на стр. 518).



Для сравнения восстанавливающей способности сахаров применяют обычно фелингову жидкость и другой реактив такого рода — тетразолий синий [3,3′-дианизил-бис-4,4′-(3,5-дифенилтетразолийхлорид)]. При нагревании 0,5%-ного раствора этого реактива, имеющего лимонно-желтый цвет, с 0,1 н. раствором альдегида в присутствии следов щелочи через несколько минут появляется яркая окраска:





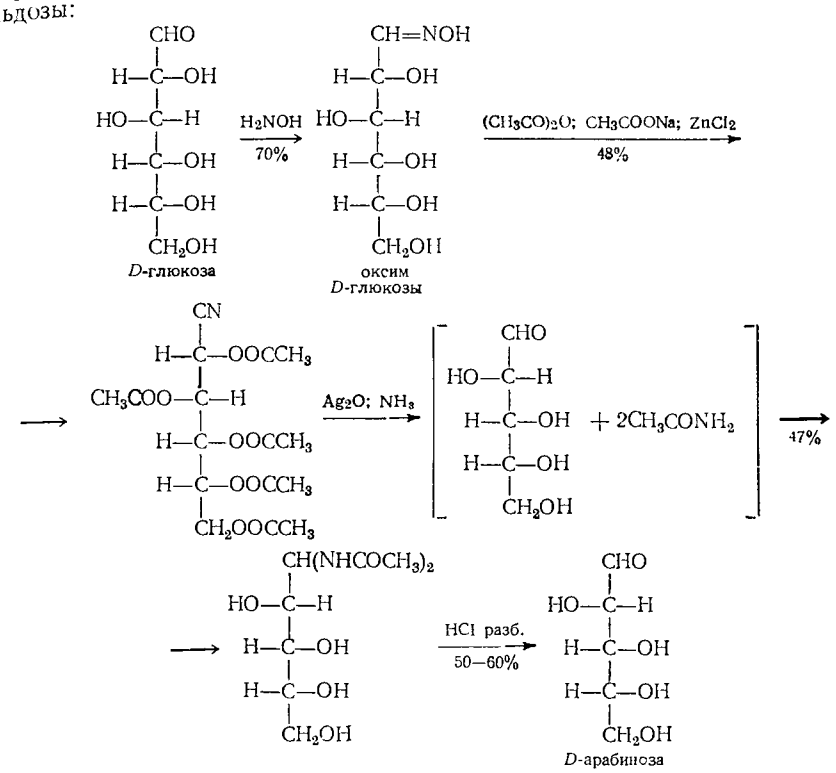
Эта чувствительная реакция на восстанавливающие сахара позволяет различать α-кетолы и простые альдегиды. Порядок активности участия в этой реакции следующий: фруктоза>глюкоза>лактоза>>мальтоза>*н*-масляный альдегид. Реактив используется также для определения дегидрогеназы в тканях, клетках и бактериях, при изучении прорастания семян и для определения кортизона.

29.11 Расщепление углеводов. — Четыре общих метода расщепления углеводов иллюстрируются на примере превращения *D*-глюкозы в *D*-арабинозу, приведенном ниже. Первый метод был открыт Волем[1] (1893) и упрощен Земпленом[2] (1927).

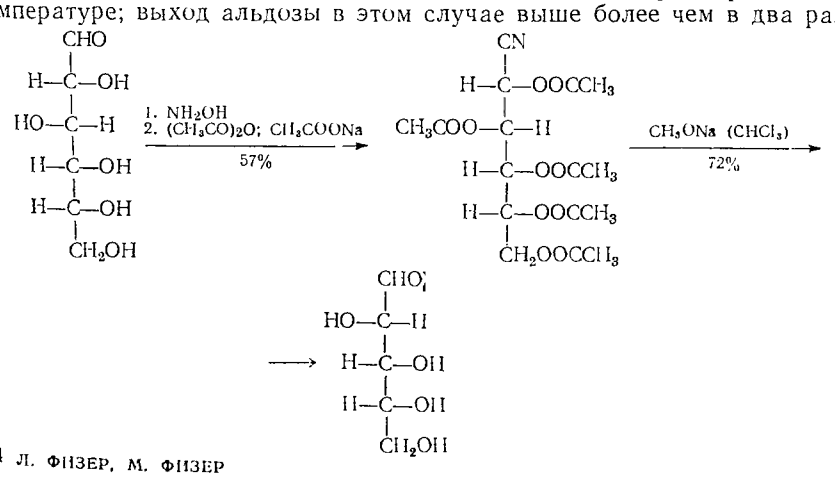
[1] Альфред Воль (1863—1933); родился в Граудентце (Германия); доктор философии Берлинского университета (ученик Гофмана); работал в Данцигском университете. Лит.: Nature, **145**, 290 (1940).

[2] Геза Земплен (1883—1956); родился в Тренцене (Венгрия); доктор философии Будапештского университета; работал в Будапештском университете. Лит.: Adv. Carbohyd. Chem., **14**, 1 (1959).

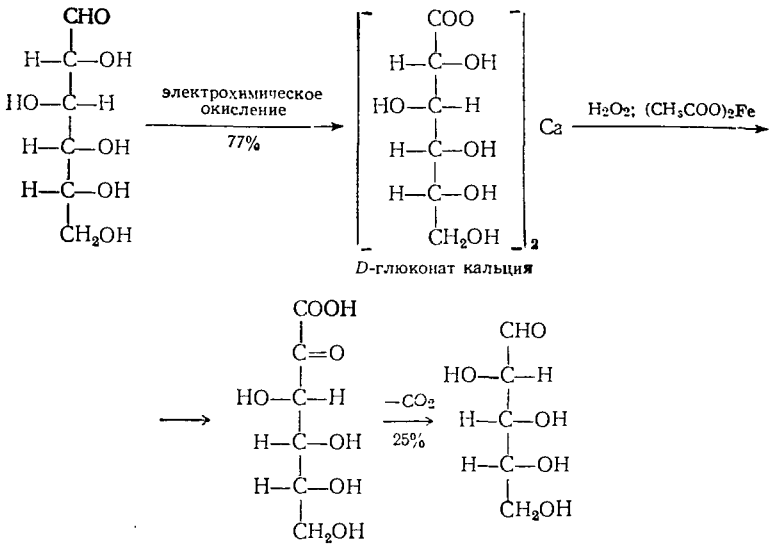
Расщепление по Волю представляет собой процесс, обратный циангидриновому синтезу. Нитрильная группа в ацетилированном оксинитриле удаляется при обработке аммиачным раствором окиси серебра. При аммонолизе ацетоксильных групп образуется ацетамид, который далее реагирует с альдозой, образующейся в результате расщепления нитрила, давая диацетамидное производное, которое гидролизуется до альдозы:



В земпленовской модификации метода расщепления углеводов нитрильная группа удаляется при действии метилата натрия при высокой температуре; выход альдозы в этом случае выше более чем в два раза:



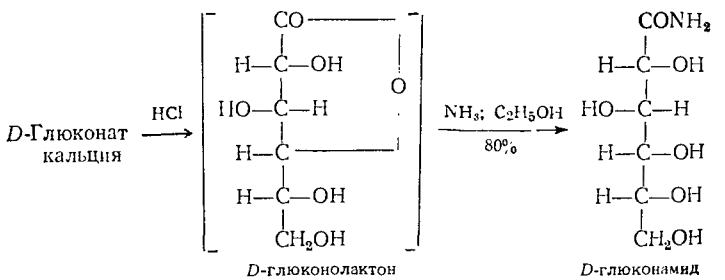
Второй метод расщепления углеводов был разработан Руффом[1] (1899). Метод состоит в окислении альдоновой кислоты до 2-кетоальдоновой кислоты (альдозулоновой), которая превращается далее в альдозу, содержащую на один атом углерода меньше, чем исходная альдоза.



Низкий выход образующейся альдозы объясняется ее дальнейшим расщеплением в условиях реакции.

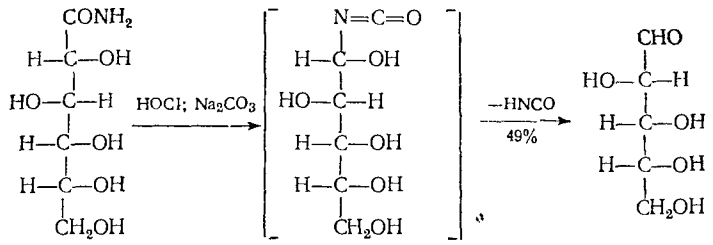
Уистлер[2] (1959—1961) усовершенствовал метод Руффа тем, что он первоначально окислял глюкозу гипохлоритом (3 *моль*) при pH=11 до глюконовой кислоты, а затем обрабатывал продукт реакции тем же окислителем (1,4 *моль*) при pH=4,5—5. После удаления из раствора неорганических соединений при помощи ионообменных смол кристаллическая арабиноза получается с выходом 35%.

Третий метод деградации углеводов был разработан Веерманом (1917). Он заключается в расщеплении амида альдоновой кислоты при действии хлорноватистой кислоты в несколько измененных условиях реакции Гофмана:



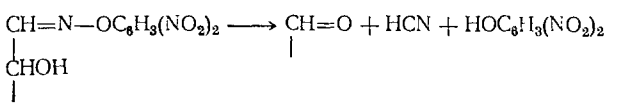
[1] Отто Руфф (1871—1939); родился в Швэбиш-Галле (Германия); доктор философии Берлинского университета (ученик Пилоти); работал в Данцигском университете. Лит.: Вег., **73А**, 124 (1940).

[2] Рой Уистлер; родился в 1912 г. в Моргантауне (США); доктор философии университета штата Айова (ученик Хиксона).



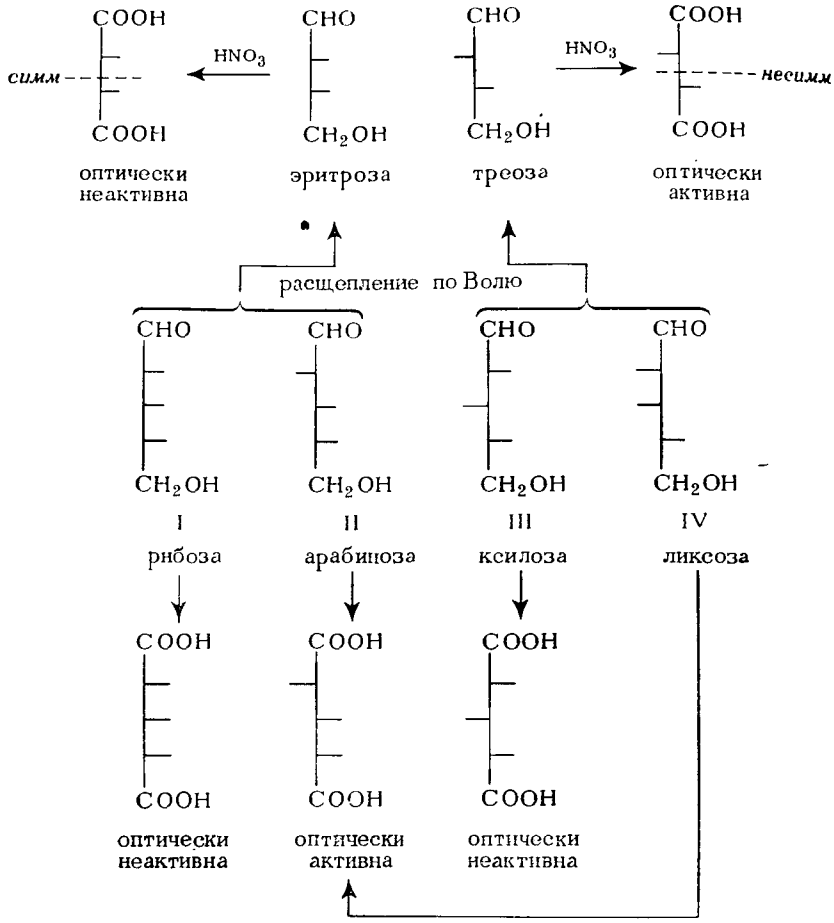
D-глюконамид

Отличающийся от рассмотренных выше способов — способ деградации Вейганда (1950) основан на взаимодействии оксима альдозы с 2,4-динитрофторбензолом в водном растворе бикарбоната. Образующийся О-арилоксим разлагается на 2,4-динитрофенол, низшую альдозу и цианистый водород (выход 50—60%):



29.12 Конфигурация тетроз и пентоз. — Конфигурации низших сахаров изображены на схеме (стр. 532) формулами, в которых черточками, направленными влево или вправо, обозначены гидроксильные группы. Конфигурации обеих *D*-тетроз, эритрозы и треозы могут быть установлены экспериментально следующим простым способом: окислением азотной кислотой и измерением оптической активности образующихся в результате реакции C_4-дикарбоновых кислот. Продукт окисления эритрозы имеет плоскость симметрии и, следовательно, оптически неактивен (мезовинная кислота); кислота, образующаяся из треозы, не имеет плоскости симметрии и поэтому она оптически активна (*L*-винная кислота). Две из четырех *D*-пентоз — рибоза и арабиноза — являются C_2-эпимерами, родственными эритрозе, в которую они обе превращаются при расщеплении по Волю. Аналогичным способом ксилоза и ликсоза производятся от треозы:

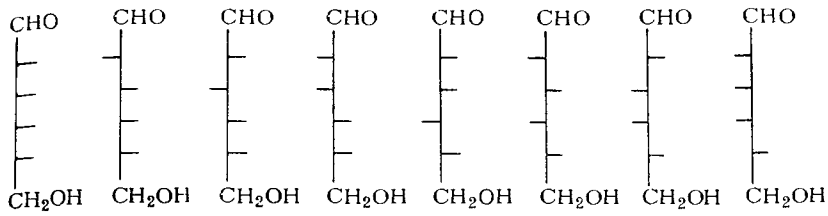
C_5-Дикарбоновые кислоты (сахарные кислоты), получающиеся при окислении пентоз азотной кислотой, охарактеризованы следующим образом: рибоза дает оптически недеятельную кислоту (триоксиглутаровую кислоту), а арабиноза — оптически активную кислоту; из ксилозы получается оптически неактивная дикарбоновая кислота, отличающаяся от кислоты, полученной из рибозы, в то время как ликсоза превращается в оптически активную кислоту, идентичную полученной из арабинозы, как это видно при повороте ее формулы на 180° в плоскости рисунка. Если бы конфигурации пентоз были неизвестны, то их можно было бы вывести следующим образом. Рибозе можно приписать формулу I, так как она единственная из всех пентоз превращается в оптически неактивную C_5-дикарбоновую кислоту и при расщеплении по Волю с последующим окислением дает неактивную C_4-дикарбоновую кислоту. Путем сравнения фенилозазонов можно показать, что арабиноза представляет собой C_2-эпимер рибозы и, таким образом, вывести ее конфигурацию. Конфигурации 2-эпимеров — ксилозы и ликсозы (III и IV) — вытекают из отсутствия или наличия оптической активности у соответствующих C_5-дикарбоновых кислот. Образование одной и той же C_5-дикарбоновой кислоты из арабинозы и из ликсозы подтверждает конфигурацию этих альдопентоз.



29.13 Конфигурация альдогексоз. — Запомнить названия и конфигурацию всех восьми альдогексоз помогает шуточная английская фраза, вернее первые слоги использованных в ней слов*. Для этого следует выписать восемь скелетных формул гексоз и под каждой поставить названия моносахаридов: **алл**оза, **альт**роза, **глю**коза, **ман**ноза, **гул**оза, **ид**оза, **гал**актоза и **тал**оза. Для гексоз *D*-ряда на уровне, соответствующем C_5, следует расставить черточки, обозначающие конфигурацию гидроксилов, или написать сами группы OH, направленные вправо. На линии, соответствующей C_4 у первой четверки альдогексоз, следует расставить черточки или группы OH справа, а у второй — слева. На уровне C_3 группы OH помещают справа у первой и третьей пар гексоз и слева — у второй и четвертой. При C_2 конфигурация гидроксильных групп различна у соседних сахаров, черточки или группы OH изображаются справа у нечетных по номеру гексоз и слева — у четных. В результате такая расстановка гидроксильных групп дает конфигурацию всех восьми альдогексоз *D*-ряда.

---

* «**All Altruists Gladly Make Gume In Gallon Tanks**».



Кроме того, вывод формул альдогексоз таким способом автоматически подразделяет их на четыре пары 2-эпимеров, так как при расщеплении по Волю пара I—II дает рибозу, III—IV — арабинозу, V—VI — ксилозу и VII—VIII — ликсозу. Химическим путем конфигурация альдогексоз может быть установлена так же, как и в случае альдопентоз. Так, конфигурация одной из восьми альдогексоз вытекает из следующих данных:

а) продукт окисления ее азотной кислотой является оптически недеятельной C_6-дикарбоновой кислотой;

б) C_5-дикарбоновая кислота, образующаяся в результате расщепления альдогексозы по Волю и последующего окисления азотной кислотой, оптически активна.

Из данных (а) следует, что гексоза имеет конфигурацию I или VII, так как только в этих двух случаях должна образовываться имеющая плоскость симметрии оптически неактивная C_6-дикарбоновая кислота. Из двух гексоз I и VII только VII в результате превращений (б) дает оптически деятельную C_5-дикарбоновую кислоту, и, таким образом, альдогексоза (галактоза) должна иметь конфигурацию VII.

Следующие превращения показывают, что глюкоза имеет конфигурацию, изображенную формулой III:

а) окисление азотной кислотой приводит к оптически активной C_6-дикарбоновой кислоте, следовательно, глюкоза не может иметь структуру I или VII;

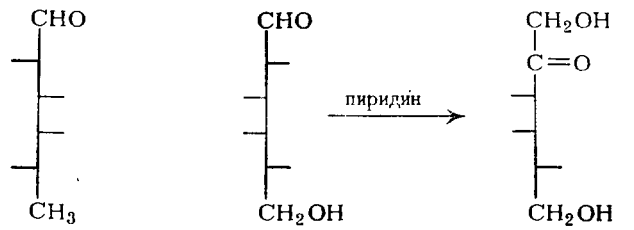
б) оптически деятельная C_6-дикарбоновая кислота из *D*-глюкозы идентична дикарбоновой кислоте, образующейся при окислении *L*-гулозы, формула которой может быть получена при повороте формулы *D*-глюкозы III на 180° в плоскости рисунка и перестановке групп CHO и CH_2OH. Этот результат исключает для *D*-глюкозы структуры IV и VI;

в) при расщеплении по Волю с последующим окислением азотной кислотой *D*-глюкоза превращается в оптически активную C_5-дикарбоновую кислоту и, следовательно, исключаются структуры II и V;

г) из оставшихся формул III и VIII для *D*-глюкозы следует принять формулу III, поскольку ее фенилозазон идентичен фенилозазону, полученному из *D*-маннозы IV, из которой при окислении получается оптически активная C_6-дикарбоновая кислота, и отличается от фенилозазона *D*-галактозы VII, окисляющейся в недеятельную C_6-дикарбоновую кислоту.

В настоящее время получены (выделены из природного материала или синтезированы) все шестнадцать альдогексоз и доказаны их конфигурации (для двенадцати из них конфигурации доказаны Э. Фишером). В природе широко распространены только три альдогексозы: *D*-глюкоза, ее 2-эпимер — *D*-манноза и ее 4-эпимер — *D*-галактоза.

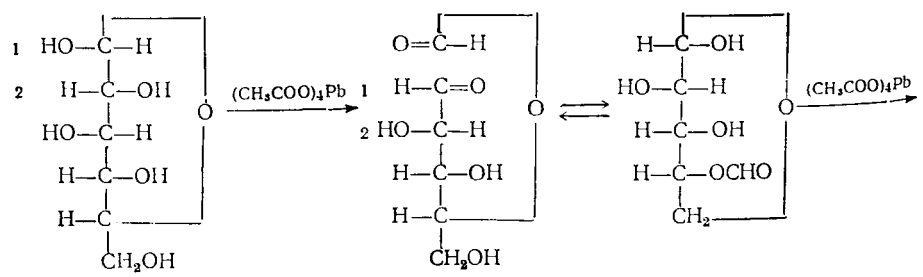
Из других гексоз в природе часто встречается *D*-фруктоза. Интересно, что из всех гексоз только эти четыре сбраживаются дрожжами. Поэтому 6-дезоксигексоза — *L*-фукоза была выделена из продуктов кислотного гидролиза морских водорослей после дрожжевого брожения, в результате которого были удалены *D*-манноза и *D*-галактоза. Другой редкий сахар, *D*-тагатоза, был синтезирован Лобри де Брюином и Альберда Ван Экенштейном путем изомеризации *D*-галактозы под действием пиридина. Уайли (1958) выделил *D*-талозу из антибиотика гигромицина В после кислотного гидролиза.



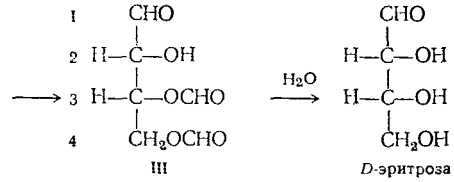
L-фукоза *D*-галактоза *D*-тагатоза

Полисахариды агар-агара и слизи льняного семени при гидролизе дают как *L*-галактозу, так и рацемат *DL*-галактозу.

29.14 Характеристика октулозы. — При установлении строения октулозы весьма полезным оказался метод расщепления углеводной цепи окислением тетраацетатом свинца, в результате чего избирательно расщепляется связь C_1—C_2 α-оксиполуацетальной группировки (Перлин и Брайс, 1956). Этот метод позволяет одновременно удалять два атома углерода углеводной цепи. Так, например, если раствор *D*-глюкозы в небольшом количестве воды смешать с уксусной кислотой и смесь обработать двумя эквивалентами тетраацетата свинца, то произойдет следующий ряд превращений. В результате разрыва связи C_1—C_2 первоначально получится 4-О-формиларабиноза I, в которой формильная группировка может мигрировать в положение 3 через промежуточное образование ортоэфира. Как 4-О-формил-(I), так и 3-О-формиларабиноза после циклизации в пиранозу II претерпевают повторный разрыв C_1—C_2-связи, в результате которого образуется 3,4- (а также 2,4- и 2,3-) ди-О-формил-*D*-эритроза. При омылении все эти диформильные производные дают *D*-эритрозу:



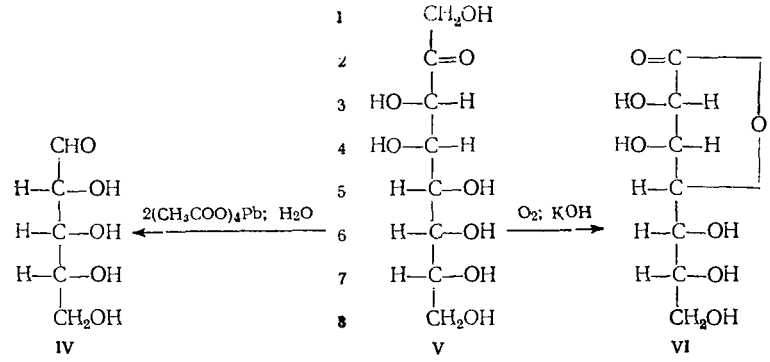
β-*D*-глюкопираноза II



Из 27 *кг* плодов калифорнийского авокадо Чарлсон и Рихтмайер (1960) выделили в виде сиропа 1 *г* нового сахара, оказавшегося октулозой V; соединение было охарактеризовано в виде кристаллического 2,5-дихлорфенилгидразона. Конфигурация этой октулозы была установлена следующим образом.

При окислении октулозы двумя эквивалентами тетраацетата свинца в результате разрыва связей C_2—C_3 и C_3—C_4 образовалась *D*-рибоза IV. Расщепление октулозы при окислении кислородом в холодном водном растворе едкого кали и последующее подкисление привели к образованию лактона гептоновой кислоты с известной структурой VI.

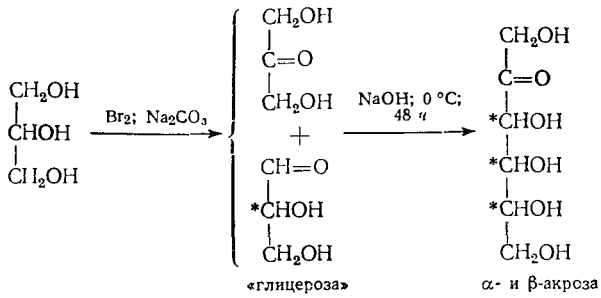
Из этих превращений можно было сделать вывод о полной структуре октулозы V:



Название *D*-глицеро-*D*-маннооктулоза определяет конфигурацию при C_7 (такая же, как у C_2 в *D*-глицериновом альдегиде) и при C_3—C_6 (такая же, как у C_2—C_5 в *D*-маннозе). Как было показано, плоды авакадо, долгое время известные как источник *D*-манногептулозы и *D*-глицеро-*D*-галактогептита, содержат также *D*-эритро-*D*-галактооктит (т. пл. 170 °C). *D*-Глицеро-*D*-галактогептит был извлечен из частично кристаллизующихся выделений, которые образуются на надрезах коры деревьев авакадо (Джонс, 1961).

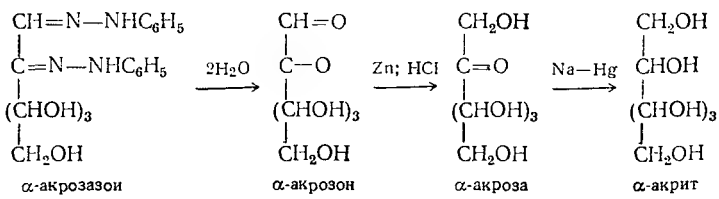
29.15 **Синтез *D*-гексоз.** — Первоначальные попытки синтеза гексозы $C_6H_{12}O_6$ путем конденсации формальдегида CH_2O в разбавленной щелочи приводили к образованию сложных смесей. Э. Фишер (1887) осуществил синтез гексоз, исходя из глицерина. Последний при действии NaOBr превращался в диоксиацетон и глице-

риновый альдегид, которые подвергались далее альдольной конденсации:



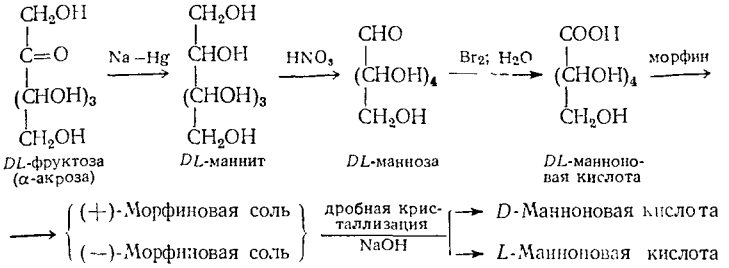
Как было найдено впоследствии, обратная реакция представляет собой первую стадию ферментативного распада *D*-фруктозы до этилового спирта и двуокиси углерода. Получающаяся в результате кетогексоза имеет три асимметрических атома углерода, и, следовательно, теоретически возможно образование восьми оптических изомеров. Однако альдегидный компонент реакции конденсации имеет асимметрический атом, и это определяет ход присоединения диоксиацетона к альдегидной группе. Глицериновый альдегид, участвующий в синтезе, является рацематом, но поскольку по правилу асимметрического синтеза каждый энантиомер направляет альдольную конденсацию пространственно специфично, то в результате образуется только половина теоретически возможных изомеров. Таким образом получаются два вещества, обладающие различными физическими свойствами — α- и β-акрозы; каждая из этих акроз представляет собой рацемическую смесь энантиомеров. Суммарный выход α-акрозазона составляет около 1,5%.

В 1890 г. Э. Фишер путем следующего ряда превращений показал, что α-акроза является *DL*-фруктозой:

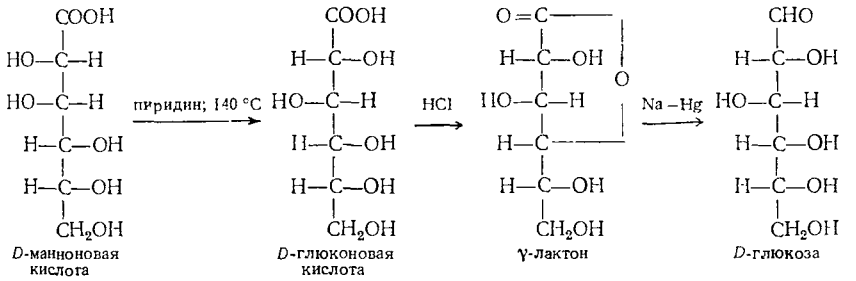


α-Акрит (0,2 *г* из 1 *кг* глицерина) оказался идентичным *DL*-манниту, продукту восстановления *DL*-фруктозы или *DL*-маннозы в щелочном растворе (см. 29.7), и, следовательно, α-акроза может быть одной из названных *DL*-гексоз. Но вторая возможность исключается тем, что α-акроза не образует характерного нерастворимого гидразона, который получается из *DL*-маннозы. Впервые попытка разделить α-акрозу на антиподы была предпринята Э. Фишером. После сбраживания α-акрозы дрожжами он выделил из несброженного остатка только один, правовращающий энантиомер природной фруктозы, а именно *L*-фруктозу. Далее α-акроза была восстановлена в гексит и затем окислена в две стадии до *DL*-маннановой кислоты, которая в свою оче-

редь была разделена на оптические антиподы путем фракционной кристаллизации ее морфиновых солей:

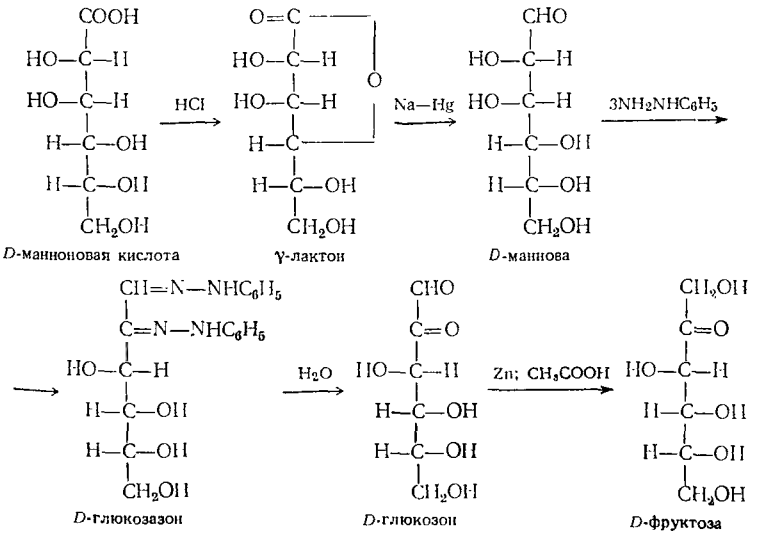


Нагреванием в пиридине *D*-маннoновая кислота была превращена затем в эпимерную *D*-глюконовую кислоту, имеющую одинаковую конфигурацию с *D*-глюкозой (реакция, открытая Э. Фишером в 1890 г.). При восстановлении γ-лактона, легко образующегося из *D*-глюконовой кислоты, была получена *D*-глюкоза:

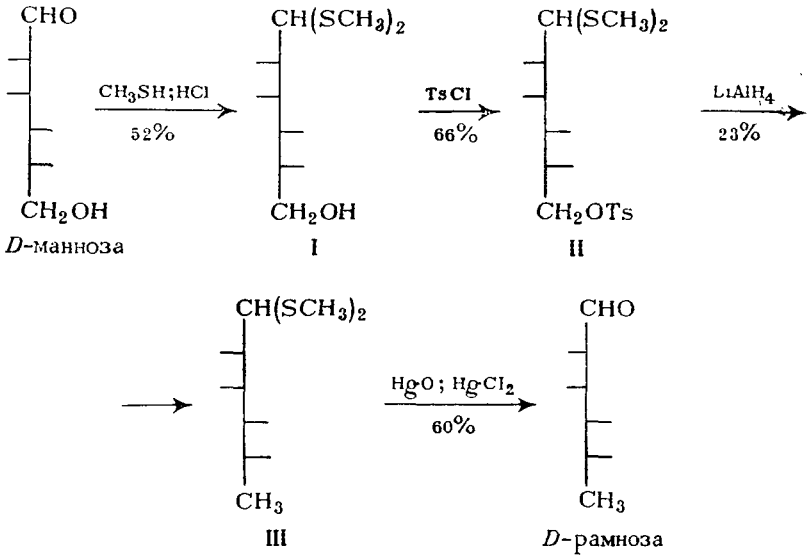


В статье, посвященной этому первому синтезу природного сахара, Э. Фишер писал: «В настоящее время можно получать декстрозу из глицерина и даже из формальдегида».

Синтез *D*-фруктозы был осуществлен в том же 1890 г. по схеме:



29.15а Синтез *D*-рамнозы. — Синтез *D*-рамнозы, описанный Зорбахом (1961), иллюстрирует современные синтетические методы в области моносахаридов. Для выделения и идентификации сахаров используются диалкилдитиоацетали, вещества, обычно хорошо кристаллизующиеся (Циннер, 1951). В данном случае диметилдитиоацеталь *D*-маннозы I дает кристаллический 6-тозилат II, в то время как реакция α-метил-*D*-маннопиранозида с хлористым тозилом и тремя родственными сульфонилхлоридами приводит к образованию только сиропов. При восстановлении тозилата алюмогидридом лития получается соединение III, а обессеривание в водном ацетоне окисью ртути и хлорной ртутью приводит к *D*-рамнозе.



29.16 Соотношения молекулярных вращений. — Если оптические свойства спирта RR′CHOH сравнивают с оптическими свойствами его производных, например, ацетата, бензоата или метилового эфира, то для компенсации различий в молекулярных весах этих производных обычно пользуются величинами молекулярных вращений $[M]_D$, вычисляемых по формуле:

$$[M]_D = \frac{[\alpha]_D \cdot \text{Мол. вес}}{100}$$

Так, для α-*D*-глюкозы $[\alpha]_D^{20} = +112{,}2°$ (водный раствор, экстраполяция к нулевому времени), а $[M]_D = (112{,}2 \times 180{,}16)/100 = +202{,}1$. В то время как октаацетат сахарозы имеет $[\alpha]_D = +59{,}6°$ (в хлороформе), значительно отличаясь по величине удельного вращения от октастеарата сахарозы, имеющего $[\alpha]_D = +16{,}6°$ (в хлороформе), их молекулярные вращения $[M]_D$, равные +404 и +411, совпадают в пределах ошибки определения удельного вращения (ошибка в 0,5° при определении удельного вращения октастеарата сахарозы изменяет величину молекулярного вращения на 12).

Вант-Гофф (1898) вывел правило (принцип оптической аддитивности Вант-Гоффа), по которому молекулярное вращение соединения с несколькими асимметрическими центрами представляет собой алгебраическую сумму долей молекулярных вращений ассиметрических центров, так называемых ротофоров.

Так как прямым экспериментальным путем невозможно найти величины молярных долей вращения оптических центров, то правильность принципа Вант-Гоффа была показана на примере сравнения молекулы, $[M]_D$ которой слагается из +A+B+C центров, с молекулой $[M]_D$ которой слагается из молекулярных долей ротофоров —A+B+C. Поскольку составляющие +B+C в обоих случаях одинаковы, разница в молекулярных вращениях будет равна +2A. Принцип аддитивности Вант-Гоффа неправильно называют «принципом оптической суперпозиции».

Принцип аддитивности Вант-Гоффа лег в основу первого правила Хадсона, по которому доля, вносимая в величину молекулярного вращения C_1, лишь в малой степени зависит от вращения остальной части молекулы сахара и для *D*-ряда «более правовращающим» аномером всегда является α-форма.

Из данных, приведенных в табл. 32, видно, что $[M]_D^\alpha - [M]_D^\beta$ всегда положительные величины, однако, по числовым значениям они разделяются на две группы. Сахара первой группы различаются между собой конфигурациями при C_1 (α- и β-аномеры) и удаленным от него C_4, и, кроме того, отличаются от соответствующих сахаров второй группы конфигурацией при C_2. В последнем случае каждый центр асимметрии проявляет неподдающийся пока точному определению вицинальный эффект, в результате которого изменяются доли молярного вращения обоих ротафоров. Различие в средних значениях $[M]_D^\alpha - [M]_D^\beta$ (+177 и +86 единиц) указывает на различие магнитных свойств молекул, обусловленное вицинальным эффектом. Правило, гласящее, что положительное вращение α-аномеров пираноз или пиранозидов больше вращения β-аномеров, оправдывается в большом числе случаев. Оно справедливо, например, в случае пентоз и метил-*D*-фруктопиранозидов (см. схему на стр. 540).

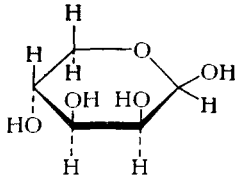
Таблица 32

Сравнение аномеров сахаров

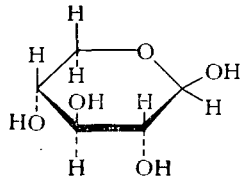
Сахар	$[M_D]$		$[M]_D^\alpha - [M]_D^\beta$
	α	β	
Тип глюкопиранозы			
Глюкоза	+202,1	+33,7	+168,4
Галактоза	+271,5	—95,1	+176,4
Лактоза (дисахарид)	+306,3	+119,5	+186,8
Тип маннопиранозы			
Манноза	+52,8	—30,6	+83,4
Талоза	+122,5	+23,8	+98,7
4-Глюкозилманноза	+53,0	—22,0	+75,0

Указанная закономерность справедлива также в случае этил-*D*-глюкопиранозидов (см. 29.5).

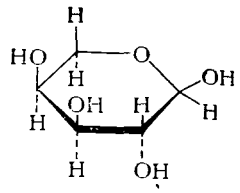
По второму правилу Хадсона изменение при гликозидном атоме углерода (C_1), например переход от C_1—OH к C_1—OR, лишь в незначительной степени изменяет молекулярное вращение остальной части молекулы. Тот факт, что α-метил-*D*-глюкозид имеет большее положительное вращение, чем α-*D*-глюкоза может быть объяснен тем, что объемистая группа CH_3 увеличивает асимметрию C_1-атома, отчего увеличивается его положительное вращение. По той же причине β-метил-*D*-глюкозид является более «левовращающим», чем β-*D*-глюкоза



D-ликсоза
+117,4

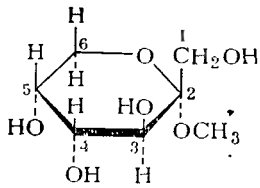


D-ксилоза
+170,5

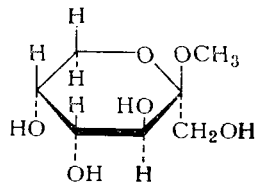


L-арабиноза
+170,5

$[M]_D^{\alpha}-[M]_D^{\beta}$

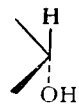


α-метил-*D*-фруктопиранозид
$[M]_D=+85$

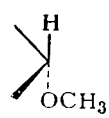


β-метил-*D*-фруктопиранозид
$[M]_D=-334$

(табл. 33). Дальнейшее увеличение размеров заместителя при переходе от метильной группы к бензильной приводит к постепенному, не столь резкому, как в случае глюкоз и метилглюкозидов, изменению ве-



α-*D*-глюкоза
$[M]_D=+202,1$



α-метил-*D*-глюкозид
$[M]_D=+308,6$

личин $[M]_D$ в том же направлении. Если принять, что доля молекулярного вращения, вносимая C_1, равна +A для α-формы и —A для β-формы, а доля молекулярного вращения остальной части молекулы равна B, то сумма молекулярных вращений $[M]_D^{\alpha}+[M]_D^{\beta}$ любой пары эпимеров должна быть постоянной и составлять +2B. Данные, приведенные в табл. 33, показывают, что действительно значения $[M]_D^{\alpha}+[M]_D^{\beta}$ в общем остаются постоянными.

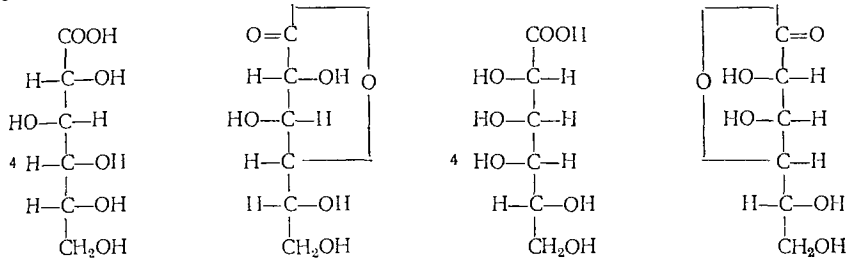
Таблица 33

Глюкопиранозиды

Заместитель у C_1	$[M]_D$		$[M]_D^{\alpha}+[M]_D^{\beta}$
	1α	1β	
OH (*D*-Глюкоза)	+202,1	+33,7	+235,8
OCH_3	+308,6	—66,4	+242,2
OC_2H_5	+313,6	—69,5	+244,1
OC_3H_7-*н*	+312,9	—77,6	+235,3
$OCH_2C_6H_5$	+354,1	—150,2	+203,9
OC_6H_5	+463,3	—181,9	+281,4

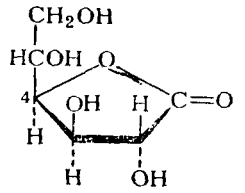
В то время как величины $[M]_D^{\alpha}$ колеблются в пределах от +202 до +463, суммы молекулярных вращений отклоняются от среднего значения 240 в среднем на ±15.

Соотношение между оптическими свойствами альдоновых кислот и их γ-лактонов описывается следующим правилом, сформулированным Хадсоном (1910): γ-лактон, в котором окисный цикл (как показано на условных проекционных формулах) расположен справа, более «правовращающий», чем исходная кислота, а γ-лактон, у которого цикл расположен слева, более «левовращающий». Это правило может быть иллюстрировано сравнением молекулярных вращений *D*-глюконовой и *D*-талоновой кислот и их γ-лактонов:



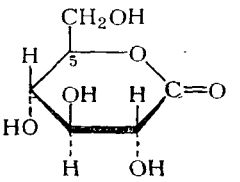
Интересно, что сами альдоновые кислоты имеют слабое молекулярное вращение и что циклизация их в лактоны вызывает большой сдвиг в величинах вращений; таким образом, главным фактором, изменяющим оптическое вращение в этом случае является геометрическое строение цикла. С нашей точки зрения, это правило может быть объяснено тем, что лактоны названных двух типов порождают квази-энантиомерные отношения друг к другу, как это видно из рассмотрения моделей γ-*D*-глюконолактона (рис. 22 *а*) и γ-*D*-талонолактона (рис. 22 *б*).

Эти лактоны не являются энантиомерами в полном смысле этого слова, однако их различия в заместителях относительно невелики. Поэтому один лактон вращает плоскость поляризации вправо, а другой — влево, хотя и не в одинаковой степени. *D*-Глюконовая кислота образует также менее устойчивый δ-лактон с таким же знаком вращения, как и γ-лактон:



γ-*D*-глюконолактон

$[M]_D = +121$



δ-глюконолактон

$[M]_D = +118$

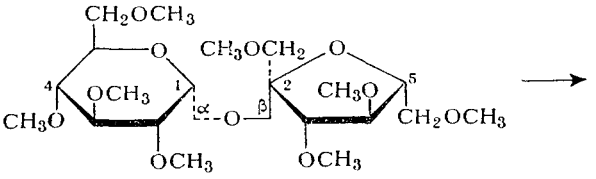
Это объясняется тем, что в *D*-глюкозе 4- и 5-гидроксильные группы одинаково ориентированы и поэтому оба лактонных цикла имеют сходную геометрию. Такие же соотношения установлены и в двух следующих случаях:

D-Манноновая кислота: γ-лактон ($[M]_D = +91,7$); δ-лактон ($[M]_D = +204,5$);

L-Рамноновая кислота: γ-лактон ($[M]_D = -63,6$); δ-лактон ($[M]_D = -162,0$).

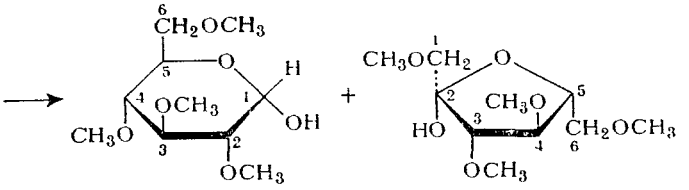
29.17 Дисахариды. — Наиболее распространенными в природе дисахаридами являются сахароза (тростниковый сахар), лактоза (молочный сахар) и мальтоза, причем последняя в свободном состоянии встречается довольно редко. Большое значение имеют дисахариды мальтоза и целлобиоза, поскольку они представляют собой продукты гидролиза крахмала и целлюлозы соответственно. По растворимости в воде дисахариды очень сходны с моносахаридами. Сахароза значительно менее устойчива к действию кислоты, чем метилгликозиды, и легко расщепляется на *D*-глюкозу и *D*-фруктозу при кислотном гидролизе, а также под действием фермента инвертазы. Сахароза не восстанавливает фелингову жидкость и не дает производных с фенилгидразином, откуда следует, что обе ее структурные единицы не содержат свободных гликозидных гидроксилов, являющихся потенциальными карбонильными группами и, следовательно, в сахарозе оба моносахарида связаны друг с другом гликозидными связями. В отличие от большинства сахаров сахароза легко кристаллизуется, по-видимому, из-за того, что она не подвергается мутаротации в растворе. Циклическая структура обоих моносахаридов сахарозы доказана путем гидролиза ее октаметилового эфира (Хеуорс, 1916).

Продуктами расщепления полностью метилированной сахарозы оказались тетраметил-*D*-глюкоза II и неизвестная в то время тетраметилфруктоза III. Структуру последней установили только десять лет спустя, причем было показано, что она имеет фуранозный 2,5-окисный цикл. Кроме того, найдено, что свободная, несвязанная фруктоза имеет более стабильную пиранозную структуру. Глюкоза связана с фуранозой α-глюкозидной связью, так как сахароза расщепляется ферментом мальтазой (α-*D*-глюкозидазой); фруктозидная связь имеет β-конфигурацию.



I

окта-О-метилсахароза



II(α-,β-) III

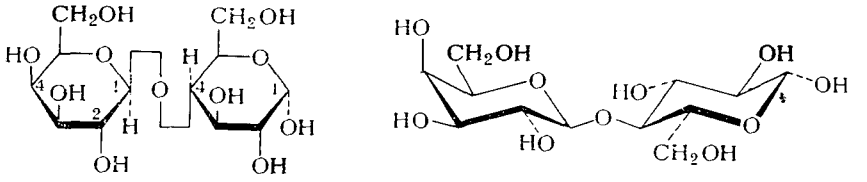
Сахароза — важный пищевой продукт, известный уже несколько столетий. Первоначально единственным источником для промышленного получения сахарозы был сок сахарного тростника, родиной которого является Индия; в настоящее время сахарный тростник культивируют на Кубе, на острове Ява, на Филиппинах и в Южной Америке. Сок, получаемый при прессовании измельченного тростника, содержит около 14% сахарозы; выжатый сахарный тростник используется либо как топливо, либо для получения целлюлозы. Вещества белкового характера осаждают добавлением к соку извести, и прозрачный раствор, получающийся после отстаивания сока, упаривают в вакууме до получения кристаллической массы. Сырой кристаллический сахар освобождают от маточного раствора (черной патоки) центрифугированием. Полученный таким образом сырой продукт, содержащий 95% сахарозы, окрашен и имеет слабый запах; его подвергают дальнейшей очистке — рафинированию. Обычная очистка сахара состоит в удалении примесей, обладающих запахом, путем обработки водяным паром с последующим фильтрованием раствора через колонку с активированным углем для удаления окрашенных веществ.

Бесцветную кристаллическую сахарозу высокой степени чистоты получают упариванием раствора в вакууме.

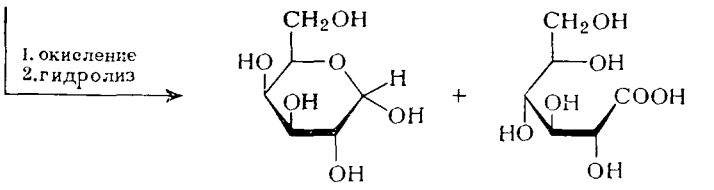
В настоящее время приблизительно половину сахарозы, производящейся в мире, получают из сахарной свеклы, которую можно культивировать в умеренном климате. Хотя присутствие сахарозы в сахарной свекле было известно еще до 1747 г., промышленное использование этого источника сахара началось во Франции несколько позднее, во время британской блокады в период Наполеоновских войн, когда промышленность субсидировалась государством. Содержание сахарозы в сахарной свекле постоянно увеличивалось в процессе ее культивации, и в настоящее время оно приблизительно такое же, как и в сахарном тростнике (16—20%), однако последний дает большее количество сахара в расчете на единицу посевной площади.

Лактоза содержится в молоке млекопитающих; в женском молоке ее 5—8%; в коровьем 4—6%. Из последнего ее получают как побочный продукт при производстве сыра. Лактоза — восстанавливающий сахар, она образует фенилозазон и может быть получена в кристаллических α- и β-формах; $[\alpha]_D = +90°$ и $[\alpha]_D = +35°$. При гидролизе разбавленными минеральными кислотами она расщепляется на *D*-глюкозу

и *D*-галактозу. Поскольку кислота, образующаяся при окислении лактозы бромом, при гидролизе дает *D*-галактозу и *D*-глюконовую кислоту, то восстанавливающим моносахаридным компонентом должна быть глюкоза. Таким образом, лактоза является галактозидом, а не глюкозидом. Метилирование и последующее расщепление кислотой показало, что оба моносахарида имеют шестичленные пиранозидные циклы и что галактозидный остаток связан с гидроксилом у C_4 глюкозы. Поскольку лактоза расщепляется ферментом β-галактозидазой, она представляет собой 4-O-β-*D*-галактопиранозил-*D*-глюкопиранозу. Структуру лактозы можно изобразить формулой *а* или более точной конформационной формулой *б*, в которой остаток *D*-глюкозы повернут вне плоскости рисунка на 180°.

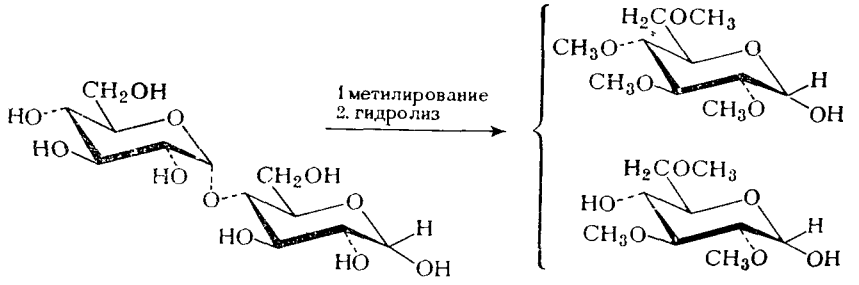


а лактоза (α-форма) *б*



D-галактоза *D*-глюконовая кислота

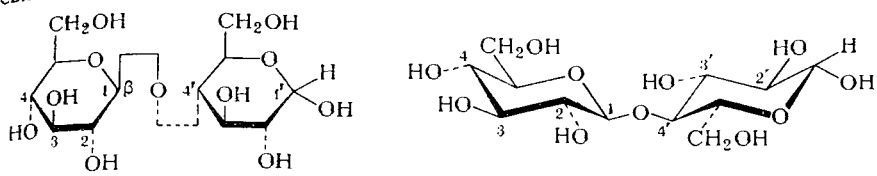
Мальтоза получается с выходом около 80% при ферментативном расщеплении (под действием фермента амилазы) крахмала. Поскольку этот дисахарид при гидролизе кислотой или при действии фермента мальтазы (α-глюкозидазы) дает только *D*-глюкозу, то он является α-глюкозилглюкозой. Мальтоза — восстанавливающий сахар и, следовательно, имеет одну потенциальную альдегидную группу. Метилированием доказано, что мальтоза имеет структуру 4-O-α-*D*-глюкопиранозил-*D*-глюкопиранозы:



мальтоза

Целлобиоза может быть получена при частичном гидролизе целлюлозы. Она представляет собой восстанавливающий сахар, содержащий две глюкозные единицы, и так как целлобиоза гидролизуется эмульсином (β-глюкозидазой), то она должна быть β-глюкозилглюкозой.

Методом исчерпывающего метилирования в целлобиозе доказана связь 1→4′.

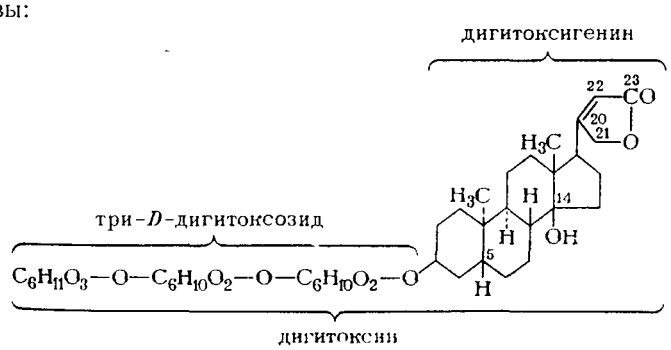


а *б*

целлобиоза

29.18 Природные гликозиды. — Многие природные фенольные соединения присутствуют в растениях в виде гликозидов, например арбутин и метиларбутин (см. 29.3). В животном организме фенольные вещества обезвреживаются, связываясь глюкуроновой кислотой, и выделяются с мочой в виде водорастворимых натриевых солей арилглюкуронозидов (см. том I; 8.35). Тритерпеновые спирты (C_{30}) и стероидные спирты (C_{27}) образуют группу растительных гликозидов, известных под названием сапонинов. Поскольку водные растворы сапонинов способны образовывать обильную пену, они находят некоторое применение в качестве детергентов и пенообразующих агентов в огнетушителях. Кроме того, сапонины, являются ядами для рыб (отравленные рыбы остаются съедобными). *D*-Глюкоза — наиболее распространенный сахарный компонент гликозидов, но довольно часто встречаются *D*-галактозиды, *D*-ксилозиды и *L*-рамнозиды.

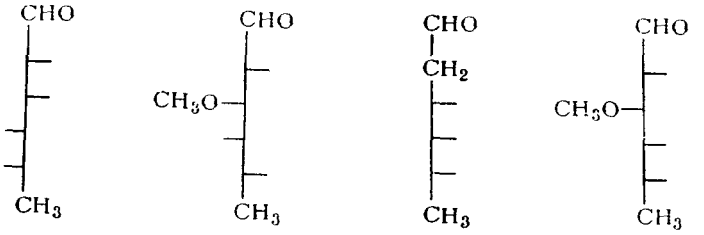
L-Рамноза (С-метилпентоза или 6-дезоксигексоза) образуется при гидролизе *L*-рамнозидов специфическим ферментом *L*-рамназой. Стероидный сапонин дигитонин (C_{56}) при гидролизе дает дигитогенин (C_{27}) и по 2 *моль D*-глюкозы и *D*-галактозы на 1 *моль D*-ксилозы; таким образом, олигосахарид, связанный с агликоном, является пентасахаридом. Сердечные гликозиды, применявшиеся когда-то для приготовления отравленных стрел, в настоящее время используются при лечении сердечной недостаточности. Они являются гликозидами стероидных C_{23}-спиртов, содержащих α,β-непредельный лактонный цикл. Дигитоксин, составная часть дигиталиса, построен из агликона дигитоксигенина, связанного с трисахаридом, содержащим три остатка дигитоксозы:



Максимальная дневная доза дигиталиса 0,3 *мг;* агликон имеет значительно меньшую активность.

Из двадцати сахаров, выделенных при гидролизе растительных сердечных ядов, только три: *D*-глюкоза, *L*-рамноза и *D*-фукоза, были

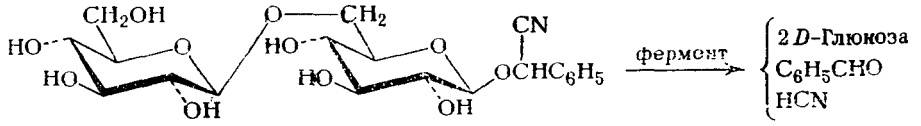
найдены также и в других растительных источниках. Из редких сахаров, встречающихся в гликозидах, укажем на *D*-дигиталозу (3-О-метиловый эфир 6-дезоксигексозы), *D*-дигитоксозу (2,6-дидезоксигексозу), *D*-теветозу и *L*-теветозу.



L-рамноза *D*-дигиталоза *D*-дигитоксоза *D*-теветоза

Гликозиды 2-дезоксисахаров при кислотном гидролизе расщепляются легче, чем гликозиды 2-оксисахаров. Устойчивость к гидролизу определяется индукционным эффектом основной кислородной функции при C_2; это подтверждается тем, что 2-амино-2-дезоксигликозиды еще более устойчивы к гидролизу, так как в условиях реакции положительно заряженный атом азота экранирует гликозидный центр, затрудняя к нему доступ протонов.

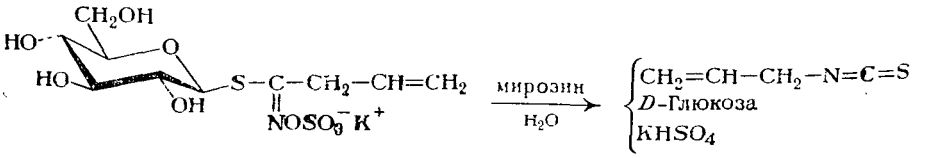
Амигдалин — гликозид, в котором редкий дисахарид генциобиоза связан с остатком нитрила *D*-(—)-миндальной кислоты. Выделенный в 1830 г. из семян горького миндаля (*Prunus amygdalis*) амигдалин привлек внимание Либиха и Вёлера, которые нашли, что этот гликозид расщепляется эмульсином миндаля на *D*-глюкозу и бензальдегид с выделением цианистого водорода:



амигдалин

Амигдалин — наиболее изученный представитель группы цианофорных гликозидов. Генциобиоза — дисахарид, в котором в гликозидную связь включена гидроксильная группа в шестом положении одного звена, является также составной частью трисахарида, присутствующего в корнях генцианы и в пигменте шафрана — кроцине.

Синигрин — простейший представитель группы гликозидов, которые расщепляются ферментом мирозином, специфичным для данного класса соединений. Эти гликозиды не изменяются при действии эмульсина, рамназы или мальтазы. Синигрин в виде калиевой соли содержится в семенах черной горчицы и в хрене. Под действием мирозина он расщепляется на *D*-глюкозу, горчичное масло или аллилизотиоцианат и бисульфат калия:

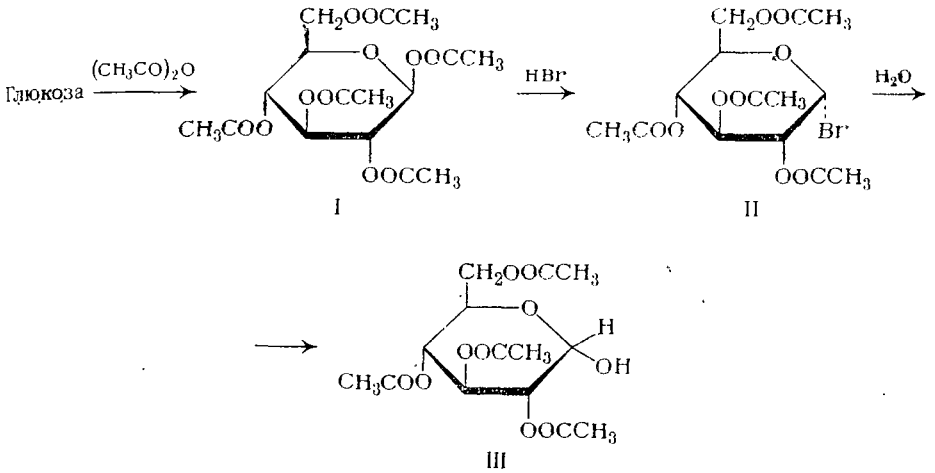


синигрин

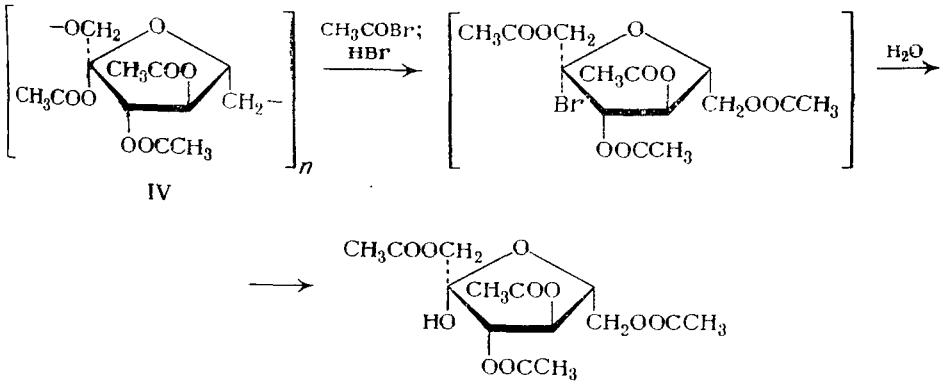
Структура синигрина, предложенная Гадамером[1] (1897), считалась правильной вплоть до 1956 г., когда Эттлингер установил строение, изображенное на приведенной схеме, и показал, что ферментативное расщепление сопровождается перегруппировкой.

При щелочном гидролизе синигрина получается 1-тио-β-*D*-глюкопираноза, а при кислотном — аллилуксусная кислота и гидроксиламин.

29.19 Синтез сахарозы. — Ряд ученых пытался осуществить синтез сахарозы конденсацией тетраацетильных производных *D*-глюкозы и *D*-фруктозы. Как уже упоминалось выше, *D*-глюкоза легко может быть превращена в 2,3,4,6-тетра-О-ацетилглюкозу III, имеющую свободный аномерный гидроксил, путем ряда указанных превращений:



1,3,4,6-Тетра-О-ацетил-*D*-фруктоза V образуется при ацетолизе ацетилированного *D*-фруктана инулина (IV) с последующим гидролизом промежуточного бромпроизводного:



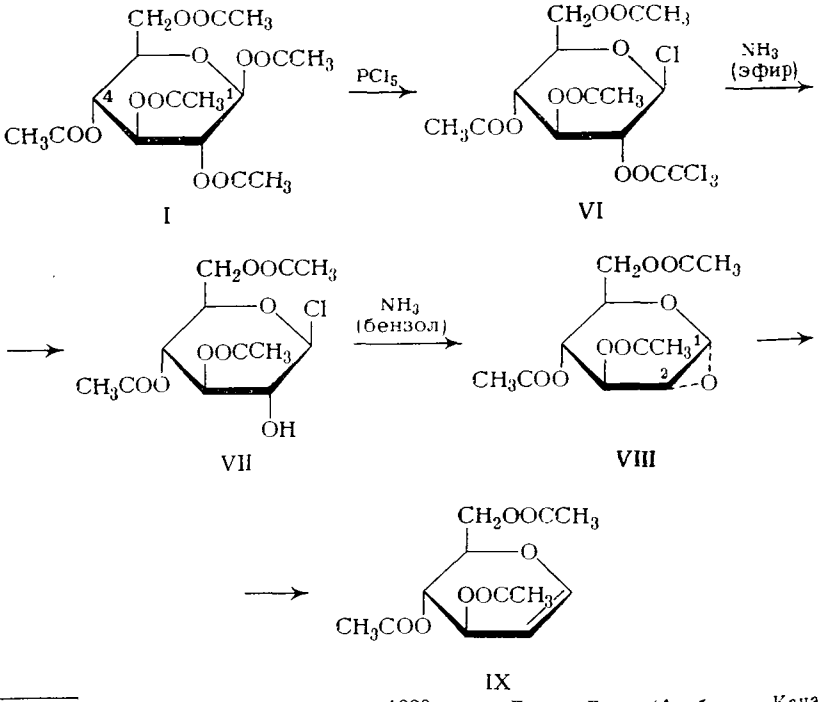
Были предприняты многочисленные попытки осуществить конденсацию тетраацетильных производных глюкозы и фруктозы в присутст-

[1] Иоганес Георг Гадамер (1867—1928); доктор философии Марбургского университета.

вии дегидратирующего агента в надежде получить октаацетат сахарозы. Эта конденсация могла привести к ожидаемой сахарозе — α-глюкозидо-β-фруктозиду, однако наряду с ней в реакции с равной вероятностью могли получаться дисахариды с α-α-, β-β- или β-α-конфигурациями глюкозидо-фруктозидной связи. Единственным веществом, выделенным в чистом состоянии из продуктов этой конденсации, был β-α-изомер (изосахароза) (Ирвин, 1929).

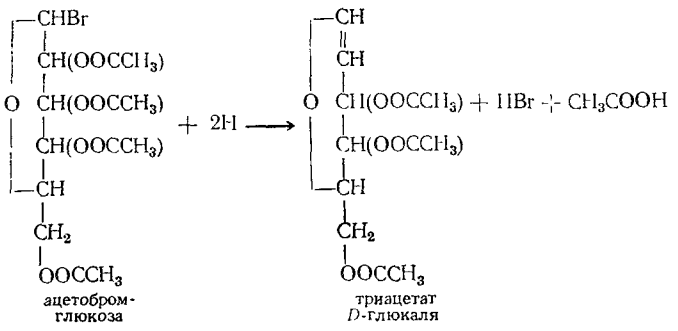
Синтетическая сахароза была, наконец, получена Лемье[1] и Хубером (1953), изучившими механизм этой реакции замещения.

Основой их работы послужило следующее открытие Бригла (1922). Он нашел, что при действии на пентаацетат глюкозы I пятихлористого фосфора образуется продукт VI, содержащий атом хлора в положении 1 и трихлорацетоксильную группу в положении 2 (последняя получается в результате хлорирования ацетоксильной группы). Осторожная обработка продукта VI небольшим количеством аммиака при 0 °С в сухом эфире приводит к избирательному удалению 2-О-трихлорацетильной группы в виде трихлорацетамида CCl_3CONH_2 и к образованию триацетата VII, содержащего в аномерном положении атом хлора, который имеет *транс*-конфигурацию по отношению к гидроксилу у C_2. При пропускании в течение нескольких дней аммиака в суспензию соединения VII в бензоле Бригл наблюдал постепенное исчезновение в твердой фазе исходного соединения VII и появление хлористого аммония. Из раствора он выделил кристаллический оксид VIII, образующийся в результате *транс*-элиминирования молекулы HCl с обращением у C_1. Строение этого вещества, названного впоследствии ангидридом Бригла, было косвенно подтверждено путем превращения его в 1,2-*транс*-дихлорпроизводное, которое при действии цинковой пыли давало кристаллический триацетат *D*-глюкаля IX:



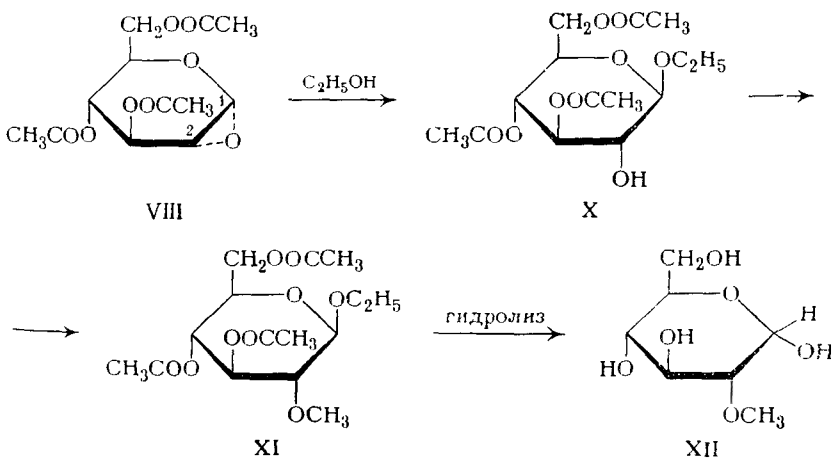
[1] Раймонд У. Лемье; родился в 1920 г. в Лак-ла-Биш (Альберта, Канада); ученик Пурва.

Соединение IX было получено Э. Фишером в 1914 г. при восстановлении ацетобромглюкозы цинковой пылью в уксуснокислом растворе:



Далее Бригл нашел, что оксидный цикл в соединении VIII раскрывается с необычной легкостью; например, это вещество реагирует при комнатной температуре с этиловым спиртом, причем получается β-глюкозид X, в котором все заместители экваториальны. Способ раскрытия кольца становится понятным из следующих рассуждений. Анион $C_2H_5O^-$ может атаковать один из двух атомов углерода, образующих цикл.

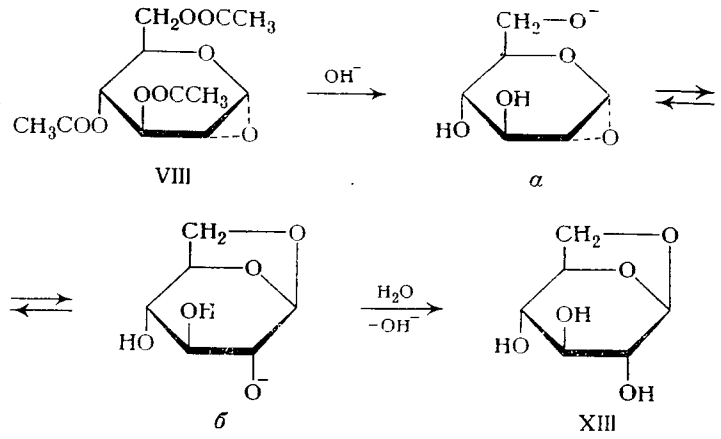
Но так как C_1 связан с электроотрицательным атомом кислорода пиранозного кольца, то, следовательно, он поляризован больше, чем C_2, и таким образом именно он является центром атаки. Доказательство структуры X было выполнено Хикинботтомом (1928) путем метилирования соединения X (CH_3I; Ag_2O) до продукта XI и последующего омыления до соединения XII:



Правильность структуры соединения XII вытекает из того, что оно образует фенилгидразон, а не фенилозазон, что свидетельствует об отсутствии свободного гидроксила у C_2.

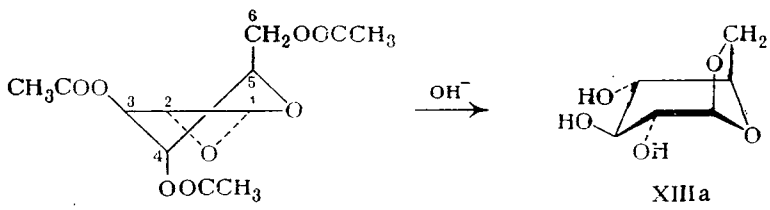
В 1950 г. Бардолф и Коулмен и одновременно Дайверман и Линдберг нашли, что ангидрид Бригла VIII легко превращается в левовра-

щающий ангидросахар левоглюкозан XIII, впервые описанный Танре (1894):



VIII *а* *б* XIII

Лемье объяснил эту щелочную перегруппировку участием соседней гидроксильной группы у C_6: в щелочной среде образуется анион *а*, который перегруппировывается в более устойчивый анион *б*, а последний, присоединяя протон, превращается в левоглюкозан XIII, при этом регенерируется ион гидроксила. Лемье пришел к заключению, что весьма активный ангидрид Бригла должен реагировать в конформации полукресла VIIIa, которая более напряжена, чем конформация левоглюкозана XIIIa.



VIIIa XIIIa

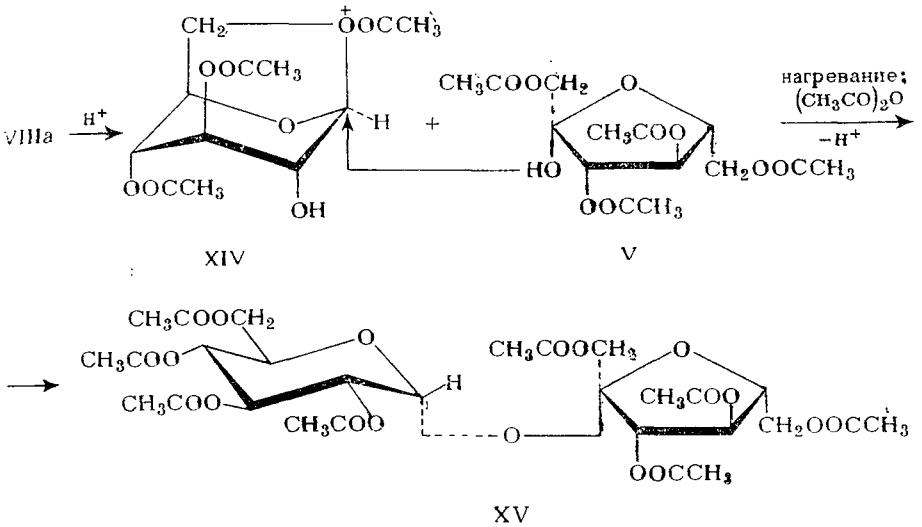
В самом деле, это предположение подтверждается величинами теплот образования ангидросахаров (Каррер и Фиорони, 1923): теплота образования ангидрида Бригла 4594,8 *кал/г*, три-О-ацетиллевоглюкозана 4530,5 *кал/г*.

Бригл установил, что выделенный им ангидрид VIII взаимодействует с метиловым спиртом, образуя единственный продукт — триацетат β-метилглюкозида, что было доказано превращением последнего в известный ранее тетраацетат β-метилглюкозида, в то время как для синтеза сахарозы необходимо образование α-глюкозидной связи с *D*-фруктозой.

Однако в некоторых случаях Бригл наблюдал, что из ангидрида VIII образуется смесь α- и β-глюкозидов, а в реакции с фенолом — исключительно α-фенилглюкозид. Хикинботтом, а позднее Хардеггер (1948) нашли, что вторичные спирты с большим молекулярным весом (ментол, холестерин) направляют реакцию раскрытия α-оксидного цикла в сторону образования смеси α- и β-аномерных глюкозидов. Поэтому, принимая во внимание, что фрукто-фуранозный компонент ана-

логичен вторичным высокомолекулярным спиртам, Лемье предположил, что при высокотемпературной конденсации с довольно затрудненным спиртом раскрытие окисного кольца в желаемом направлении (образование α-глюкозидной связи) должно обусловливаться соучастием ацетоксильной группы при C_6, как это происходило при щелочной изомеризации в левоглюкозан.

Другими словами, группа CH_3COOCH_2 в соединении VIIIa (в конформации полукресла), будучи аксиальной, затрудняет атаку и способствует циклизации в ион XIV путем диаксильного раскрытия эпоксидного кольца:

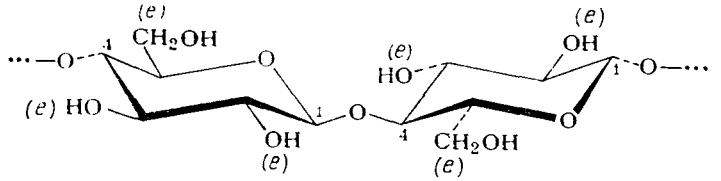


XV

Предполагалось, что атака иона XIV вторым компонентом — 1,3,4,6-тетра-О-ацетил-*D*-фруктофуранозой V не может поэтому проходить с инверсией у C_1. Эта реакция была осуществлена при нагревании компонентов в бензольном растворе в запаянной ампуле при 80—120 °С в течение 72—168 *ч*. Выход по результатам анализа методом изотопного разбавления составлял всего 2—9%, однако при помощи препаративной хроматографии на бумаге после деацеталирования продуктов реакции и хроматографии на магнезол-целите с последующим ацетилированием был выделен октаацетат XV, идентичный октаацетату сахарозы.

29.20 Целлюлоза. — Целлюлоза — наиболее широко распространенный скелетный полисахарид, из которого строится остов растений. Она составляет около половины материала клеточных стенок деревьев и других растительных материалов. Хлопок представляет собой почти чистую целлюлозу и наряду с льняным волокном служит главным источником целлюлозы в производстве тканей. Древесная целлюлоза — полупродукт в производстве бумажной массы и бумаги, связана в растениях с гемицеллюлозами и с лигнином, который не является полисахаридом. Лигнин удаляют из древесины путем обработки ее бисульфитом натрия, в результате чего лигнин превращается в растворимые лигносульфонаты (сульфитный процесс), или обрабатывают древесину смесью гидроокиси натрия с сульфидом натрия.

Выделение целлобиозы и целлотетраозы из продуктов гидролиза целлюлозы позволило установить способ связи глюкозных единиц в полисахариде и, таким образом, установить его структуру:

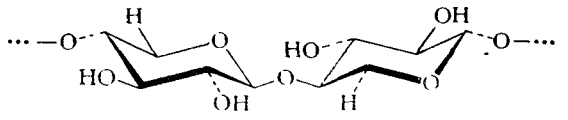


конформация целлюлозы

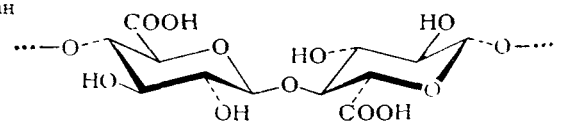
Молекулярный вес целлюлозы лежит в пределах от 300 000 до 500 000, что соответствует 3000—5000 структурных единиц C_6 в полимере. Данные рентгеноструктурного анализа указывают на то, что длина одной структурной ячейки вдоль оси полисахаридной цепи (период идентичности) близка к величине 10,25 Å, вычисленной для длины одной целлобиозной единицы; следовательно, полисахаридные цепи должны быть приблизительно прямыми, вытянутыми вдоль оси волокна целлюлозы. Тот факт, что в волокнах целлюлозы обнаруживаются кристаллические области, объясняется, по-видимому, наличием кристаллической структурной единицы, построенной из пакета (связки) параллельно ориентированных цепей (мицелл). Ширина мицеллярной единицы составляет около 60 Å (100—200 целлюлозных цепей); длина — по крайней мере 200 Å (200 глюкозных единиц). Значительная механическая прочность и химическая устойчивость приписывается мицеллярной структуре целлюлозы *.

Человек, а также плотоядные животные не способны усваивать клетчатку, так как их организм не содержит ферментов, осуществляющих гидролиз целлюлозы. Многие микроорганизмы, некоторые простейшие и улитки могут разрушать целлюлозу. Переваривание клетчатки жвачными животными обусловлено присутствием в их пищеварительной системе специальных микроорганизмов.

29.21 Гемицеллюлозы. — Из нескольких полисахаридов, встречающихся в виде ассоциатов с целлюлозой, два являются пентозанами; при их гидролизе образуются пентозы. Наиболее распространенный из них, ксилан, построен из остатков *D*-ксилозы, связанных друг с другом в 1 и 4-положениях [β-*D*-(1→4′)]. Он близок биогенетически к полиглюкуроновой кислоте, в виде ассоциатов с которой встречается в природе:



ксилан

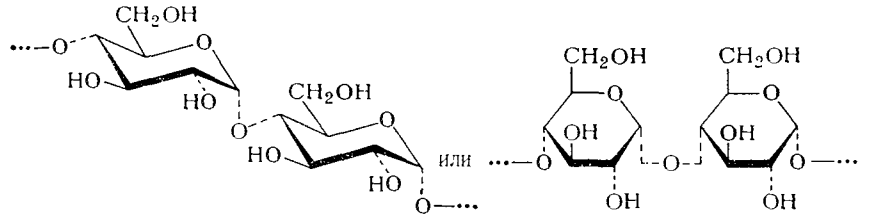


полиглюкуроновая кислота

* Более новые данные о структуре целлюлозы см. D. M. Jones, Structure and Some Reactions of Cellulose. Adv. Carbohydr. Chem., **19**, 219 (1964). — *Прим. ред.*

Пентозаны в больших количествах (20—40%) присутствуют в соломах злаковых растений и в отрубях и используются для промышленного получения фурфурола. Для этого пентозаны гидролизуют серной кислотой, которая затем дегидратирует образующиеся пентозы (см. том I; 12.15).

29.22 Крахмал. — Крахмал является резервным углеводом большинства растений. Под действием фермента амилазы он подвергается частичному гидролизу до мальтозы, а при действии минеральных кислот — полному гидролизу до глюкозы и, таким образом, представляет собой полимер, построенный из остатков мальтозы:

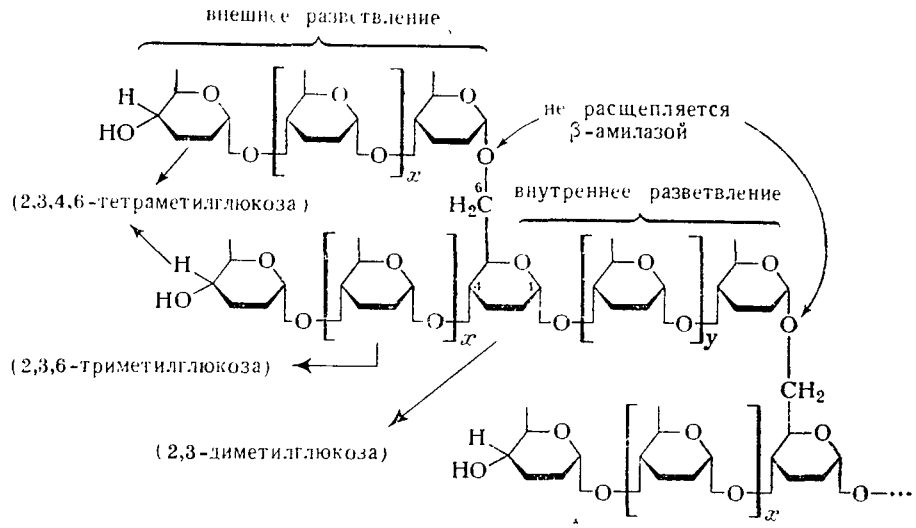


При обработке горячей водой крахмал можно разделить на две фракции: нерастворимый остаток, известный под названием амилозы (10—20%), и растворимый компонент — амилопектин (80—90%). Оба вещества дают при гидролизе глюкозу или мальтозу, но они отличаются по некоторым свойствам. При действии иода амилоза дает синее окрашивание, а амилопектин — от фиолетового до красно-фиолетового.

Важным методом, позволяющим сделать вывод о прямом или о разветвлением строении цепи полисахарида, является анализ концевых групп полимера. Этот метод, разработанный Хеуорсом (1932), состоит в ацетилировании полисахарида с последующим исчерпывающим метилированием растворимого ацетильного производного. При гидролизе метилированного поли-*D*-глюкопиранозида в качестве главного продукта получается 2,3,6-три-О-метил-*D*-глюкоза в результате деструкции основной цепи. Однако при тщательном фракционировании продуктов гидролиза можно получить небольшое количество 2,3,4,6-тетра-О-метил-*D*-глюкозы, образующейся из одного или нескольких концевых остатков глюкозы. На основании подсчета концевых групп амилозы установлено, что на молекулу полисахарида с молекулярным весом от 10 000 до 50 000, определявшимся осмометрическим методом, приходится только одна концевая группа. Таким образом, амилоза представляет собой линейный полимер, близкий по структуре к целлюлозе и отличающийся от последней конформацией и устойчивостью.

Второй метод анализа концевых групп основан на расщеплении 1,2-гликольных группировок иодной кислотой (Джексон и Хадсон, см. 29.4); если в сахарном остатке присутствуют три и более свободные гидроксильные группы, то при этом образуется муравьиная кислота, количество которой можно определить титрованием. Молекулярные веса различных образцов амилопектина колеблются от 500 000 до 1 000 000, и таким образом определение концевых групп путем окисления иодной кислоты указывает на присутствие одного концевого глюкозного остатка на 25—27 структурных единиц полимера, и, следовательно, молекула амилопектина является разветвленной. При гидроли-

зе полностью метилированного амилопектина получается небольшое количество 2,3,4,6-тетра-О-метил-*D*-глюкозы, образующейся из концевых групп, и 2,3-ди-О-метил-*D*-глюкозы, соответствующей местам разветвления полимера. Отсюда вытекает, что главная цепь полимерной молекулы амилопектина построена из остатков *D*-глюкозы, связанных 1,4-α-глюкозидной связью, а боковые цепи связаны с главной 1,6-α-глюкозидной связью. Ниже приведена формула амилопектина (и гликогена) К. Х. Мейера:



Волфром (1950) подтвердил эту структуру на основании данных частичного кислотного гидролиза амилопектина, в результате которого была выделена 6-О-α-*D*-глюкопиранозил-*D*-глюкоза (изомальтоза).

Дальнейшая информация о структуре обоих полисахаридов крахмала была получена из данных ферментативного гидролиза его амилазой. При этом амилоза гидролизуется до мальтозы полностью, в то время как амилопектин в этих условиях превращается в мальтозу только на 62%. Связь между положением 1 одного глюкозного остатка и положением 6 — другого является местом прекращения ферментативного гидролиза. Образующийся устойчивый к действию фермента остаток, известный под названием предельного декстрина, изображен в части формулы, на которой показано внутреннее разветвление цепи. Найдено, что внешнее разветвление составляет более чем две трети молекулы.

29.23 Гликоген. — Гликоген представляет собой резервный углевод животных организмов: в частности, он содержится в печени и мышцах. Гликоген с иодом дает окраску от коричневой до фиолетовой и в этом отношении похож на предельный декстрин. Гликоген построен исключительно из остатков *D*-глюкозы, связанных друг с другом так же, как в мальтозе, — продукте ферментативного гидролиза полисахарида; из определения концевых групп следует, что один концевой остаток приходится на 12—18 глюкозных единиц. Гликоген очень близок к амилопектину, так как метилированный гликоген дает

те же три метилированные глюкозы, что и метилированный амилопектин. Разница между обоими полисахаридами прежде всего в количестве концевых групп: у гликогена 9%, в то время как у амилопектина их 5%. Из этого вытекает, что разветвленность молекулы гликогена приблизительно вдвое больше, чем у молекулы амилопектина. Кроме того, гликоген и амилопектин отличаются еще различной степенью гидролиза под действием амилазы: гликоген гидролизуется ферментом только на 55—60%.

29.24 Инулин. — Большое число резервных углеводов растений построено исключительно из остатков *D*-фруктофуранозы и известно под названием фруктанов. Одним из таких фруктанов является инулин (стр. 547) — полисахарид, полученный из различных представителей семейства сложноцветных (*Compositae:* георгины, одуванчики) и из иерусалимского артишока. Первоначально считалось, что инулин состоит исключительно из остатков фруктозы, однако более поздние данные (Хёрст, 1950) показали, что глюкоза является концевым остатком полисахарида и, кроме того, в незначительной степени входит и в состав цепи.

29.25 Аскорбиновая кислота (витамин С). — Цинга была известна еще в древности. Эта болезнь характеризуется тенденцией к кровотечению и структурному изменению хрящей, костей и зубов. Хотя уже в 1752 г. было известно, что применение в качестве лекарства свежих фруктов уменьшает заболеваемость цингой людей, находящихся в дальних морских путешествиях или в ненормальных условиях жизни, только в 1917 г. было показано, что цинга вызывается недостатком в организме специфического фактора питания — витамина С. Большинство млекопитающихся не проявляет характерных признаков этого заболевания. Однако если морскую свинку откармливать только хлебными злаками (овсянка, кукурузные хлопья и др.), то очень скоро у нее появляются симптомы, весьма похожие на цингу, которые исчезают при добавлении в пищу тех же продуктов, от которых излечиваются больные цингой.

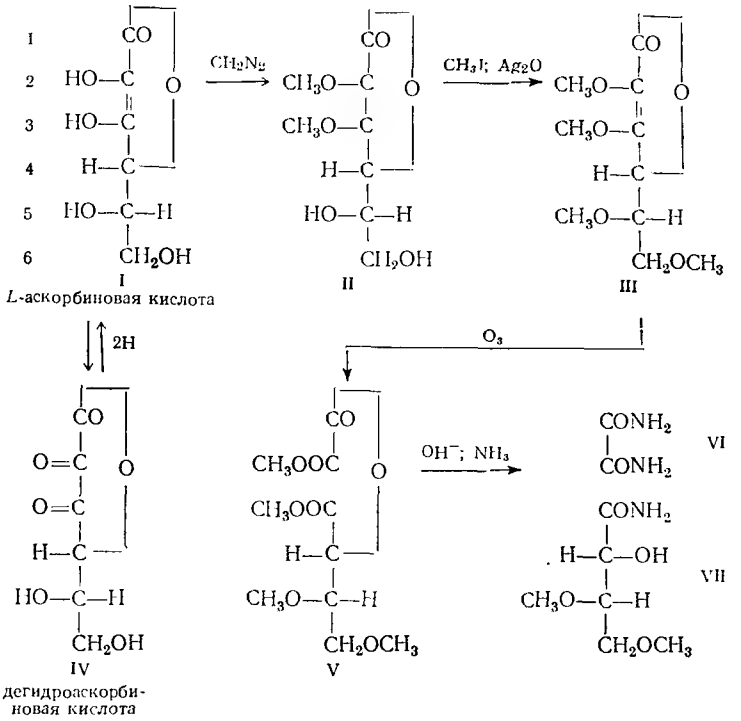
Чистое кристаллическое вещество с противоцинготным действием было наконец выделено в 1932 г. Кингом[1]. Вскоре установили, что оно идентично гексуроновой кислоте $C_6H_8O_6$, полученной четырьмя годами раньше из фруктов и овощей (Сент-Дьердьи). Вещество это получило название аскорбиновой кислоты, после того как была показана его чрезвычайно важная биологическая активность.

Наиболее характерное химическое свойство аскорбиновой кислоты — это ее восстанавливающее действие, проявляющееся в обратимом окислении ее до дегидросоединения $C_6H_6O_6$. Большинство химических методов определения витамина С основано на его способности восстанавливать красители до их бесцветных лейко-форм. Дегидроаскорбиновая кислота представляет собой нейтральный лактон, и поэтому кислотный характер аскорбиновой кислоты определяется не карбоксильной группой, а ендиольной группировкой ($pK_1=4{,}17$; $pK_2=11{,}57$).

Строение витамина С было установлено в 1933 г. Оказалось, что при озонолизе диметилового эфира II поглощаются два атома кислорода, но молекула не расщепляется на два фрагмента, откуда вытекает, что в молекуле имеется двойная связь и цикл (Михель). Аналогич-

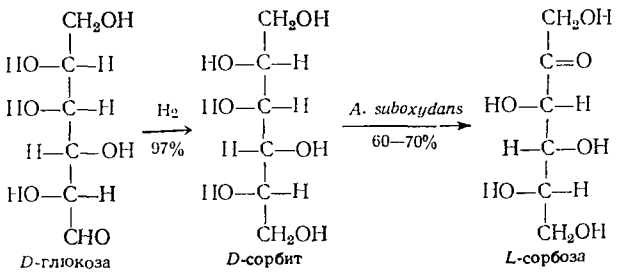
[1] Чарльз Г. Кинг; родился в 1898 г. в Энтиате (США); доктор философии Питтсбургского университета.

ное окисление тетраметилового эфира III (Хеуорс, Хёрст) и последующая обработка NH_4OH дает 3,4-диметил-*L*-треонамид VII:



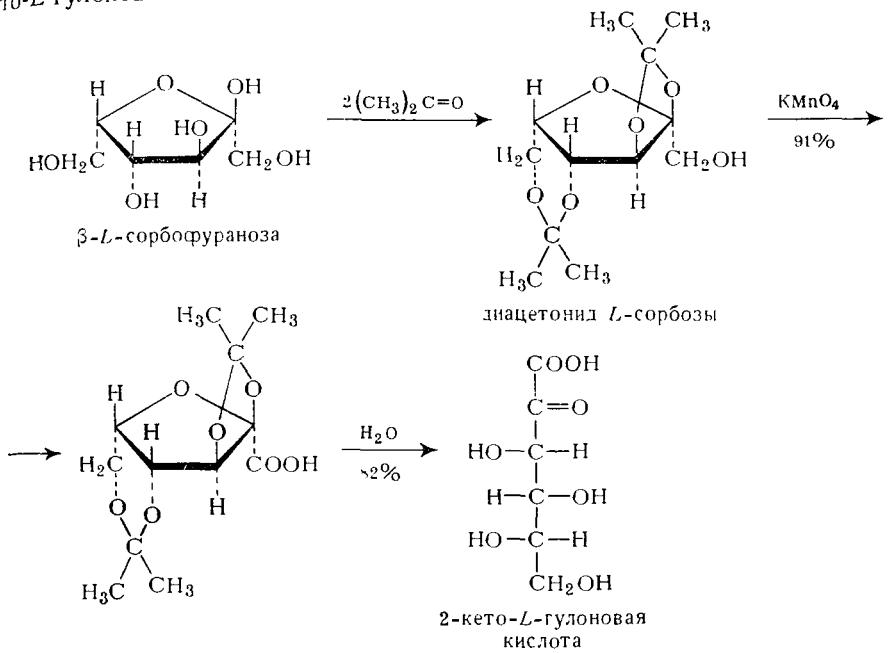
Конфигурация соединения VII была доказана превращением его в *D*-(+)-винную кислоту.

Первые синтезы *L*-аскорбиновой кислоты были почти одновременно опубликованы Хеуорсом и Рейхштейном (1933). В настоящее время они представляют только исторический интерес, так как исходным веществом в них служила трудно доступная *L*-ксилоза. Современный процесс получения аскорбиновой кислоты является модификацией одного из более поздних синтезов Рейхштейна, где исходным соединением служит *D*-глюкоза. Последнюю превращают в *D*-сорбит (*D*-глюцит) путем гидрогенизации в присутствии медно-хромового катализатора; далее *D*-сорбит подвергают бактериальному окислению (*Acetobacter suboxydans*) до 2-кетогексозы (*L*-сорбозы), в которой конфигурация при C_5 (C_2 исходной глюкозы) одинакова с аскорбиновой кислотой:



Для следующей стадии — окисления первичной спиртовой группировки у C_1 — необходима защита остальных четырех спиртовых групп,

что достигается превращением *L*-сорбозы в ее диацетонид. В пиранозной форме этот сахар может дать только моноацетонид, и поэтому за счет смещения равновесия образуется β-*L*-сорбофураноза, из которой получается устойчивое диацетонидное производное фуранозной формы. После окисления диацетонид легко гидролизуется до свободной 2-кето-*L*-гулоновой кислоты.

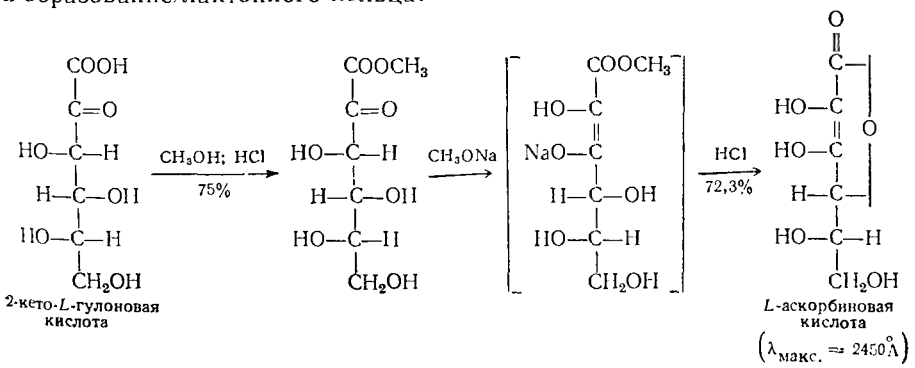


β-*L*-сорбофураноза

диацетонид *L*-сорбозы

2-кето-*L*-гулоновая кислота

Последние стадии включают этерификацию кислоты, енолизацию и образование лактонного кольца:



2-кето-*L*-гулоновая кислота

L-аскорбиновая кислота ($\lambda_{макс.} = 2450$ Å)

Синтетическая аскорбиновая кислота стала доступной с 1937 г. и стоила значительно дешевле природного продукта, цена 1 *г* которого в 1934 г. составляла примерно 6 долларов. Хотя острое заболевание цингой встречается очень редко, многие люди страдают недостатком витамина С, в результате чего наблюдаются ненормальное строение зубов, анорексия, анемия и предрасположение к некоторым инфекционным заболеваниям. Как было показано, аскорбиновая кислота ускоряет заживление ран и переломов.

Суточная минимальная потребность взрослого человека в аскорбиновой кислоте составляет 30 *мг*, что значительно больше потребности в остальных витаминах. Так, некоторые витамины нужны в количестве не более 1—2 *мг* в сутки (гидрохлорид тиамина, рибофлавин) или даже 5—10 γ (витамин D и B_{12}). Хотя аскорбиновая кислота в большом количестве находится во фруктах и овощах, содержание ее в вареных, консервированных или в высушеиных пищевых продуктах очень низкое, ввиду того что она легко подвергается окислению.

29.26 Инозиты. — Задолго до установления того факта, что животные для нормального развития нуждаются в витаминах (1901—1912 гг.), Либих (1871) постулировал, что микроорганизмы нуждаются во вторичных факторах роста. Пастер на основании своих экспериментов (1860) пришел к заключению, что дрожжи способны развиваться в среде, содержащей только сахар и пищевые соли, однако Либих в опытах, проведенных в других условиях, показал, что для питания дрожжей нужны некоторые биологические факторы, содержащиеся, например, в сыворотке крови или в мышечном соке. В течение длительного времени этот вопрос активно дискутировался, и, казалось, Пастер одержал победу. Но в 1901 г. Вилдирс привел веские доказательства в пользу позиции Либиха и ввел новый термин «биос» для водноспиртовых экстрактов из прокипяченных дрожжей, пивного сусла или продажного пептона, которые промотировали нормальную жизнедеятельность дрожжей. В 1923 г. биос разделили на две фракции: биос I и биос II, путем осаждения первой фракции сульфатом бария, а спустя пять лет из осажденного материала выделили первое кристаллическое вещество, оказавшееся идентичным инозиту, который был к тому времени известен как соединение, распространенное в растительном и животном мире.

Шерер (1850), впервые выделивший инозит из маточного раствора после осаждения креатина и нашедший его затем в мышечной ткани, разработал специфическую реакцию на инозит и его изомеры (но не на их монометиловые эфиры). По этой методике, модифицированной Салковским (1910), 0,1 *мг* инозита обрабатывают 1—2 каплями азотной кислоты ($d=1{,}2$), добавляют по капле 10%-ный раствор $CaCl_2$ и 1—2%-ный раствор H_2PtCl_6, смесь упаривают на крышке фарфорового тигля, при этом появляется кирпично-красная окраска. Макенн (1887), изучая окисление инозита горячей азотной кислотой, нашел, что главными продуктами реакции являются тетраокси-1,4-бензохинон и родизоновая кислота, на основании чего он пришел к выводу, что инозит представляет собой циклогексангексол. Реакция Шерера заключается в образовании кальциевой соли родизоновой кислоты.

В одном из разделов статьи, посвященной стереохимии камфоры, Буво (1894) отмечает, что инозит представляет собой один из девяти возможных изомеров — семи неразделяемых или мезо-форм и пары оптически активных энимеров. В 1928 г. С. Постернак[1] и его сын Т. Постернак[2] начали работу по стереохимии этих соединений с изучения фитина — кальциево-магниевой соли гексафосфата инозита, который, как и сам инозит, оптически неактивен. Подвергая фитин частичному фер-

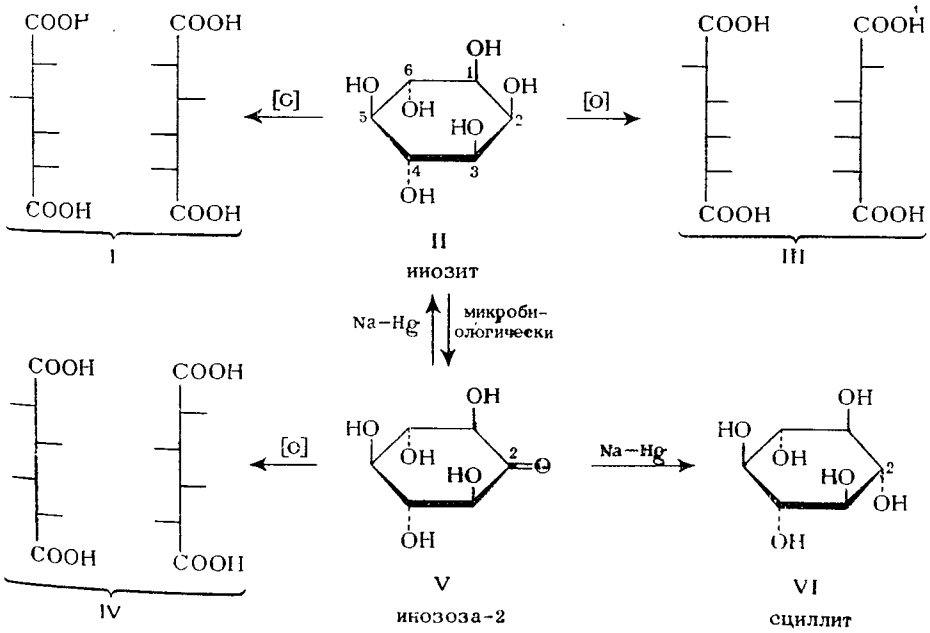
[1] С. Постернак (1870—1932); родился в Тирасполе (Россия); доктор медицины Парижского университета; работал в Пастеровском институте в Париже, в Базеле, в Женеве.

[2] Теодор Постернак; родился в 1903 г. в Париже (Франция); доктор наук Женевского университета (ученик С. Постернака).

ментативному гидролизу, они выделили оптически активные тетрафосфат и дифосфат инозита и оптически неактивный монофосфат, идентичный соединению, описанному ранее Андерсоном (1914). Отсутствие оптической активности у монофосфата инозита исключает для него одну из возможных конфигураций, именно конфигурацию *а*, названную по способу, предложенному Макенном (*б*). Существование активных ди- и тетрафосфатов исключает конфигурацию *в*.

а *б* *в* *г*

Позднее (1929) С. Постернак и Т. Постернак в результате окисления инозита перманганатом получили *DL*-глюкосахарную кислоту (*DL*-глюкаровую кислоту) и кислоту, которую Э. Фишер рассматривал как *DL*-аллосахарную. Конфигурация, выведенная на основании этих фактов, была исправлена позднее, когда Т. Постернак (1935) нашел, что *DL*-аллосахарная кислота Э. Фишера на самом деле является *DL*-талосахарной кислотой. Правильная идентификация обоих продуктов окисления инозита не решила проблему его конфигурации. В самом деле, образование *DL*-глюкосахарной кислоты I и *DL*-талосахарной кислоты III соответствует не только конфигурации II, но и конфигурации другой мезо-формы (*г*, см. выше):

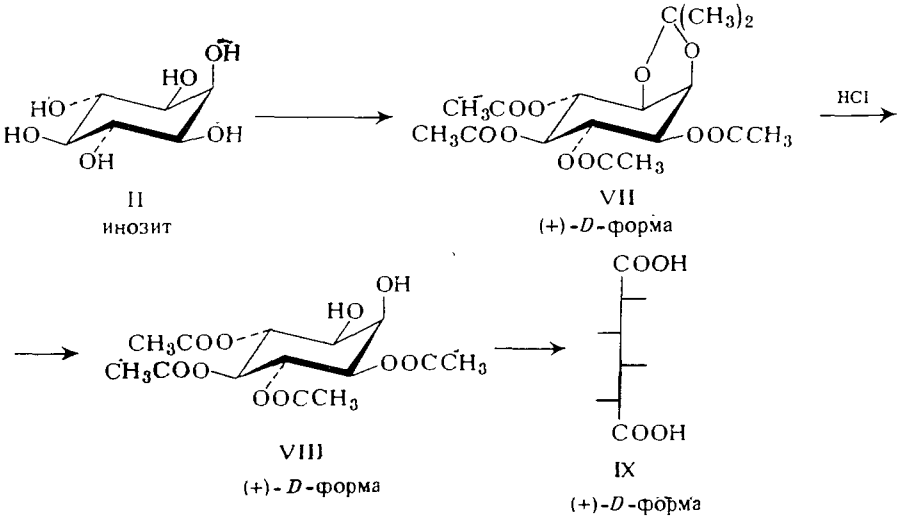


Однако в 1942 г. Т. Постернак окончательно доказал конфигурацию инозита, охарактеризовав кетон, полученный Клайвером из инозита при микробиологическом окислении (*Acetobacter suboxydans*), ко-

торый мы называем инозозой-2, согласно правилу, излагаемому ниже. По методике, разработанной Т. Постернаком, выход этого кетона достигает 85%. Тот же самый продукт, хотя и с вдвое меньшим выходом, образуется при окислении инозита кислородом в присутствии окиси платины (Хейнс, 1953). При восстановлении инозозы-2 образуется инозит и его 2-эпимер, который оказался идентичным сциллиту (т. пл. 348 °С), выделениому из организма акул, скатов и морских собак (греч. skylion — морская собака). Окислением инозозы-2 перманганатом калия получали продукт, идентифицированный как *DL*-идосахарная кислота IV; этот результат соответствовал конфигурации, отражаемой формулами II и V, но не альтернативной мезо-структуре *г* (см. выше).

Как это видно из приведенной конформационной формулы инозита, устойчивой формой является та, в которой все гидроксилы, кроме одного, экваториальны. Тот факт, что именно аксиальная гидроксильная группа является местом атаки в приведенной здесь, а также в других реакциях микробиологического окисления циклитов, представляет собой интересный пример стереоспецифического катализа превращения тетрагонального углеродного атома в тригональное состояние.

Даигшат (1942) независимым путем однозначно доказала конфигурацию инозита. При кипячении инозита в течение нескольких часов в ацетоновом растворе, содержащем 10% хлористого цинка и 10% уксусной кислоты, были получены 1,2-ацетонид тетраацетата инозита VII и его энантиомер. При деацетилировании метанольным аммиаком получается свободный устойчивый ацетонид (т. пл. 183 °С). Гидролиз тетраацетата VII разбавленной соляной кислотой в ацетоне привел к образованию тетраацетата инозита VIII, который оказался индифферентным по отношению к иодной кислоте в уксусной кислоте, однако расщеплялся при действии тетраацетата свинца в горячем бензоле. Окисление образующегося диальдегида надуксусной кислотой и последующее омыление дали *DL*-идосахарную кислоту IX и ее энантиомер:



II
инозит

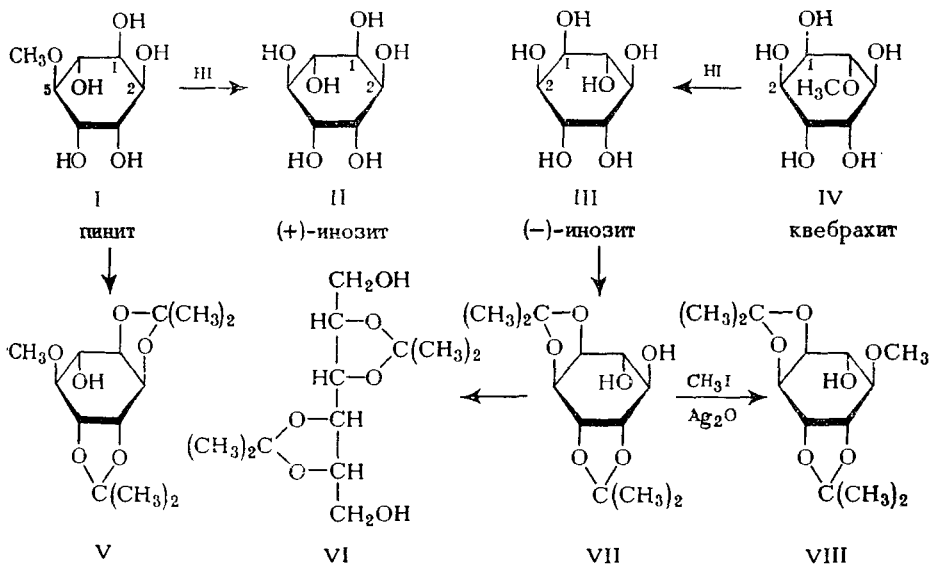
VII
(+)-*D*-форма

VIII
(+)-*D*-форма

IX
(+)-*D*-форма

В оптически активной форме инозиты встречаются в виде монометиловых эфиров: пинита I (т. пл. 187 °С; $[\alpha]_D = +65{,}5°$), выделенного из соснового сахара (Жирар, 1873) и квебрахита IV (т. пл. 191 °С; $[\alpha]_D = -80°$), впервые выделенного из коры квебрахо. (Это соединение значительно легче может быть получено из продажного концентрата

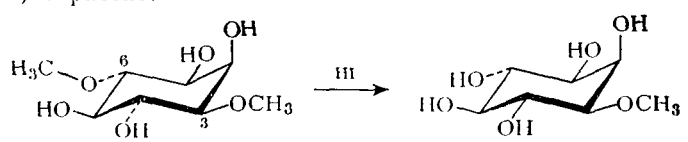
латекса каучукового дерева *Hevea braziliensis;* из 1 *кг* латекса получают 12 *г* соединения IV.) Т. Постернак (1936) установил конфигурацию (—)-инозита III путем окисления его перманганатом калия и идентификацией обеих образующихся при этом оптически активных кислот. Г. Фишер[1] (1952) охарактеризовал пинит как 5-метиловый эфир инозита на основании результатов деградации его диацетонида. Образование диацетонида пинита V подтверждало наличие в нем двух *цис*-диольных группировок. Хотя такое допущение и было резонным, Энджиэл (1953) привел более строгое доказательство строения пинита. (—)-Инозит был превращен в диацетонид VII, который при окислении тетраацетатом свинца и последующем восстановлении по Меервейну—Понндорфу превращался в диацетонид *L*-маннита VI. С другой стороны, при частичном метилировании соединения VII был получен монометиловый эфир VIII, оказавшийся энантиомером монометилового эфира V. Природные эфиры инозита (I и IV) не являются энантиомерами, а различаются положением метильных групп:



I пинит; II (+)-инозит; III (—)-инозит; IV квебрахит

V; VI; VII; VIII

Для лириодендрита (т. пл. 224 °С; $[\alpha]_D = -25°$), выделенного из высушенных осенних листьев *Liriodendron tulipifera* (Плувье, 1955), доказано строение 3,6-диметилового эфира инозита. При кратковременном нагревании лириодендрита с иодистоводородной кислотой в результате частичного гидролиза с хорошим выходом образуется природный (—)-борнезит:



лириодендрит; (—)-борнезит

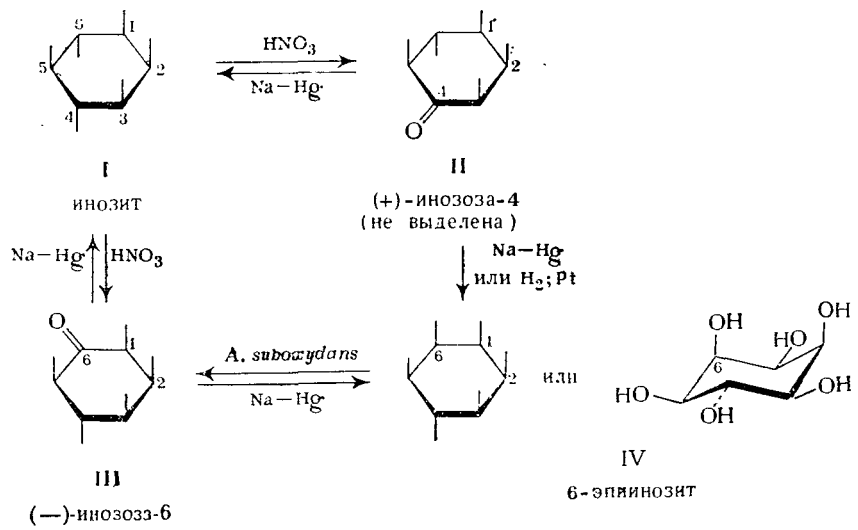
[1] Герман О. Л. Фишер (1888—1960); родился в Вюрцбурге (Германия); доктор философии Иенского университета (ученик Кнорра, Э. Фишера); работал в Берлинском университете, в Базеле, Торонто, Калифорнии (Беркли).

В лириодендрите метоксильные группы занимают экваториальное положение, как в пините и квебрахите. Было показано, что экстракт одного из новозеландских деревьев (майорийское название—танекаха) содержит наряду с пинитом и другими известными циклитами некристаллизующееся вещество, идентифицированное как 1-О-метил-3,4-ди-эпиинозит (Адгикари, 1962).

Циклит, первоначально названный мускульным сахаром, также обладающий сладким вкусом, сейчас называют инозитом. Подчеркивая, что в молекуле инозита имеется плоскость симметрии, С. и Т. Постернак назвали его мезо-инозитом. Ларди (1951), однако, указал, что это название не позволяет отличать *мезо*-инозит от других его *мезо*-форм, и предложил название *мио*-инозит. Но приставка *мио-* (греч. *inos* — мышца; *туо* — из мышцы) в данном случае излишняя и, кроме того, по номенклатуре, предложенной Ларди, приходится запоминать конфигурацию, обозначаемую каждая приставкой (*мио-, муко-, сцилло-*). Мы отдаем предпочтение следующей номенклатуре циклитов: для них сохраняется тривиальное название инозит, но вместо произвольной нумерации атомов углерода в молекуле, введенной Постернаком, используется нумерация, принятая для их кетопроизводных. В названиях изомеров инозита приставки эпи- или полиэпи- с указанием номера атома углерода обозначают различие в конфигурации при этом атоме. Оптические антиподы называются энантио-формами. Таким образом, отдельные циклиты имеют следующие альтернативные названия:

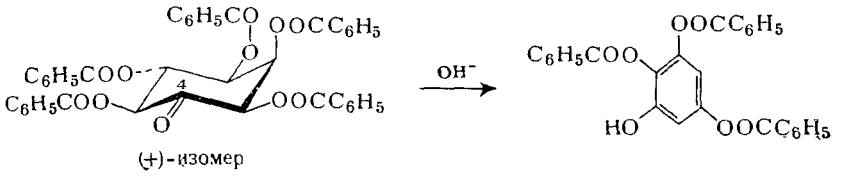
Сциллит { (+)-инозит / (—)-инозит } 2-Эпиинозит { энантио-1-эпиинозит / 1-эпиинозит }

Интересные наблюдения, сделанные Макенном при окислении инозита горячей азотной кислотой, побудили Т. Постернака (1936) изучить эту реакцию в более мягких условиях, в результате чего он выделил в виде великолепных кристаллов (т. пл. 200 °С; выход 10%) сильно восстанавливающий новый кетон. Окисление перманганатом калия позволило установить (1946), что этот кетон является смесью (±)-инозозы-4(II) и инозозы-6 (III; $[\alpha]_D = -4{,}5°$). При восстановлении смеси кетонов амальгамой натрия получилась смесь инозита I и 6-эпиинозита IV, в то время как гидрирование привело к образованию единственного продукта — 6-эпиинозита:



6-Эпиинозит имеет два аксиальных гидроксила, при микробиологическом окислении атаке подвергается один из них, причем образуется чистая (—)-инозоза-6 (III):

В своем первом исследовании (±)-инозозы, полученной при окислении инозита азотной кислотой, Т. Постернак открыл интересную реакцию: превращение пентабензоата инозозы в 2,3,5-трибензоилоксифенол при действии пиридина или ацетата натрия в горячей CH_3COOH (5 *мин*):



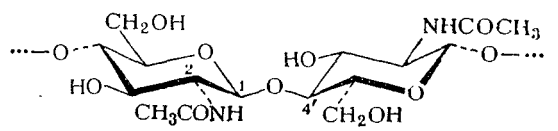
(+)-изомер

$$+\ 2\,C_6H_5COOH$$

Пентаацетат инозозы при обработке уксусным ангидридом в присутствии основного катализатора превращается в 1,2,3,5-тетраацетоксибензол. То же соединение образуется из инозозы-2. По-видимому, реакция протекает через промежуточное образование тетраацетоксициклогексен-2-она-1 (Т. Постернак, 1936; Энджиэл, 1959; Станацев и Кейтс, 1961).

(±)-Инозоза-4 дает фенилгидразон, но лишь с большим трудом образуется фенилозазон. Вероятно, жесткая конформация кресла, стабилизованная в этом случае благодаря наличию четырех экваториальных гидроксильных групп, препятствует параллельному расположению C=N-связи и HCOH-группировки, что в свою очередь затрудняет смещение Амадори для атома водорода. Инозоза-3 и инозоза-5 были описаны Чаргаффом (1948) и Алленом мл. (1956). Все инозозы в щелочной среде проявляют сильные восстанавливающие свойства, что указывает на наличие в их молекуле ендиольной группировки (Т. Постернак, 1951; Хейнс, 1953). Инозозы в реакциях восстановления намного активнее, чем *D*-глюкоза и *D*-фруктоза, и окисляются фелинговой жидкостью уже на холоду. Улучшенные методы получения и проверенные константы большого числа циклитов опубликованы Станацевым и Кейтсом (1961).

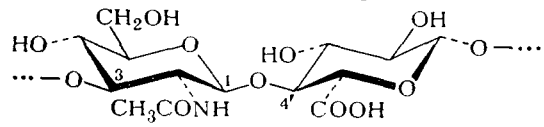
29.27 Полисахариды животного происхождения.— Хитин представляет собой полисахарид, образующий твердые панцири ракообразных и насекомых. При полном кислотном гидролизе хитина в жестких условиях образуется почти теоретическое количество уксусной кислоты и *D*-глюкозамина (2-амино-2-дезокси-*D*-глюкозы). Гидролиз под действием фермента, встречающегося в кишечнике улитки, приводит к N-ацетилглюкозамину. Хитин является, таким образом, линейным полимером, сходным по структуре и устойчивости с целлюлозой.



хитин

Период идентичности вдоль оси полимерной цепи составляет 10,4 Å.

Гиалуроновая кислота — полисахарид, родственный хитину, впервые выделена из стекловидного тела глаза (Мейер[1], 1934) и позднее также из синовиальной жидкости (суставов), из кожи и из различных микроорганизмов. Она представляет собой полимер, состоящий из N-ацетил-2-глюкозамина и *D*-глюкуроновой кислоты в почти эквимолекулярных соотношениях. Остаток аминосахара связан гликозидной связью с атомом C_4 уроновой кислоты, C_1, которой в свою очередь связан гликозидной связью с атомом C_3 аминосахара.

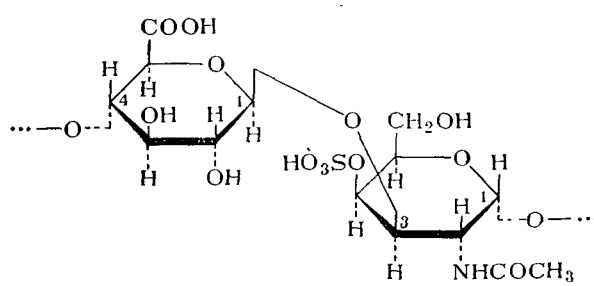


гиалуроновая кислота

Растворы гиалуроновой кислоты очень вязкие и выполняют в организме функцию смазочного материала. Гидролитический фермент гиалуронидаза, присутствующий во многих бактериях, в змеином и пчелином ядах и в различных животных тканях, называют фактором проникновения, так как он увеличивает диффузию токсинов, лекарственных веществ (и красок) при подкожной инъекции. Большое практическое значение имеет гиалуронидаза, присутствующая в сперматозоидах и участвующая в процессе оплодотворения. При подкожном введении больших объемов лекарств она увеличивает скорость абсорбции жидкости тканями и таким образом предупреждает образование опухоли в местах инъекции и увеличивает эффективность терапевтических средств.

Гепарин — полисахарид, содержащийся в различных животных тканях, обладает специфическим свойством увеличивать время свертывания крови. Он применяется в медицине для предотвращения образования сгустков крови (тромбоз) после некоторых видов хирургических операций. Полисахарид состоит из эквимолекулярных количеств *D*-глюкуроновой кислоты и *D*-глюкозамина, аминогруппа которого связана с остатком серной кислоты. Одна гидроксильная группа в структурной единице C_{12} также этерифицирована серной кислотой. Строение гепарина продолжает изучаться.

Весьма близки к гепарину полисахариды, известные под названием хондроитинсульфатов. Они связаны с белками и присутствуют в скелетных тканях, в частности в хрящах. При мягком гидролизе хондроитинсульфата



хондроитинсульфат

[1] Карл Мейер; родился в 1899 г. в Керпене (Германия); доктор медицины Кёльнского университета; доктор философии Берлинского университета.

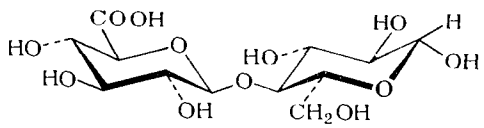
щавелевой кислотой отщепляются серная и уксусная кислоты, и в результате разрыва полисахаридной цепи образуется дисахарид хондрозин, который был выделен в виде кристаллического гидрохлорида его этилового эфира. При дальнейшем гидролизе хондрозина получается 2-амино-2-дезокси-*D*-галактоза (хондрозамин) и *D*-глюкуроновая кислота. Структура этого полисахарида установлена К. Мейером (1954).

Хондроитинсульфат, выделенный из ткани пуповины, отличается от приведенного выше: остаток серной кислоты в нем связан не с C_4, а с C_6 аминосахара. Хондроитинсульфат кожи подобен хондроитинсульфату из хрящевой ткани с той разницей, что в нем остаток *D*-глюкуроновой кислоты заменен на остаток *L*-идуроновой кислоты.

29.28 Иммунологически активные полисахариды. — Чужеродные белки (антигены), введенные в организм животного, стимулируют образование в крови веществ (антител), которые способны соединяться с антигенами. Взаимодействие антигенов с антителами может привести к образованию осадка (реакция преципитации). Так как такими чужеродными белками являются токсины или другие ядовитые выделения различных патогенных организмов, то, очевидно, реакция антиген—антитело представляет собой основу иммунитета к определенному виду инфекционного заболевания. Эта реакция в высокой степени специфична; например, пневмококки принадлежат к одному из четырех серологических типов, и организмы, обладающие иммунитетом по отношению к одному из них, как правило, не иммунны к другому.

Ландштейнер для обозначения небелковой части антигена, которая определяет его специфичность по отношению к антителу, ввел термин гаптен. Антитела (или антитоксины) представляют собой измененные глобулины сыворотки.

В 1917 г. Доше и Авери нашли, что фильтраты культур патогенных пневмококков содержат вещество, которое осаждается антисывороткой того же серологического типа. Исследования Гейдельбергера[1] показали, что эти вещества представляют собой полисахариды и что тип специфичности и вирулентности пневмококков связан с присутствием полисахарида, который является главным компонентом оболочки (капсулы) микроорганизма. Авирулентные пневмококки не защищены оболочкой. Белки патогенных пневмоккоков серологически родственны для всех групп микроорганизмов. Полисахарид пневмококков типа III (молекулярный вес около 150000) содержит в эквимолекулярных количествах *D*-глюкозу и *D*-глюкуроновую кислоту. Он может быть гидролизован до альдобиуроновой кислоты, которая, вероятно, имеет строение целлобиуроновой кислоты:



целлобиуроновая кислота

Сыворотка крови кроликов, иммунизированных по отношению к пневмококкам типа III, будет аглютинировать (лат. agglutinare — склеивать) пневмококки не только типа III, но и типа VIII. Этот эффект, известный как иммунологическая перекрестная реакция, являет-

[1] Михаэль Гейдельбергер; родился в 1888 г. в Нью-Йорке (США); доктор философии Колумбийского университета (ученик Богерта).

ся результатом того, что капсулярные полисахариды обоих типов химически родственны. Полисахарид пневмококков типа VIII также состоит из *D*-глюкозы и *D*-глюкуроновой кислоты, но в молярном отношении 7 : 2, а не 1 : 1, как в случае полисахарида типа III. Полисахарид пневмококков типа XIV содержит *N*-ацетилглюкозамин и *D*-галактозу в молярном отношении 1 : 3. В фундаментальной работе Авери показал, что типовая специфичность пневмококков контролируется особой нуклеиновой кислотой, характерной для каждого данного типа. Так, нуклеиновая кислота пневмококков типа III может индуцировать превращение пневмококков типа II в тип III; это доказывает, что она контролирует синтез полисахарида, определяющего типовую специфичность. Если однажды изменение типа было индуцировано нуклеиновой кислотой, то и сама она будет далее репродуцироваться в процессе деления клеток. Аналогичные полисахариды со специфической активностью были получены и из других патогенных бактерий. Гаптен гемолитических стрептококков группы А состоит из эквимолекулярных количеств N-ацетил-*D*-глюкозамина и *D*-глюкуроновой кислоты. Два активных полисахарида туберкулезных бацилл человека представляют собой сильно разветвленные высокомолекулярные соединения, составленные из четырех углеводных остатков (Хеуорс, 1948). Было показано, что антигены некоторых бактерий представляют собой сложные комплексы, содержащие полисахарид и белок. Осуществлен синтез углеводо-белковых антигенов, специфичность которых определяется строением углеводной составляющей.

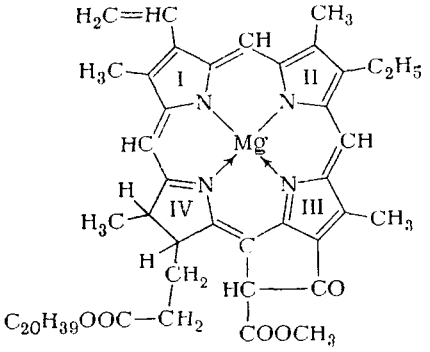
Так как способность к перекрестной реакции зависит от структурного сходства полисахаридов, то иммунологическая реакция успешно применяется при структурных исследованиях. Так, Волфром (1947, 1952) выделил из легких крупного рогатого скота после удаления гепарина галактан и показал, что последний состоит в основном из *D*-галактозы. Гейдельбергер нашел (1955), что галактан, выделенный из легких, как и предполагалось, образует осадок с полисахаридом пневмококков типа XIV. Однако галактан давал также положительную реакцию преципитации и с полисахаридом пневмококков типа II, состоящим из *L*-рамнозы, *D*-глюкозы и *D*-глюкуроновой кислоты. В дальнейшем при помощи бумажной хроматографии было показано, что галактан, выделенный Волфромом из легких крупного рогатого скота, неоднороден и загрязнен примесями, содержащими *D*-глюкуроновую кислоту.

29.29 Фотосинтез. — Весь сложный органический материал, из которого построены зеленые растения, синтезируется из двуокиси углерода — единственного источника углерода — воды и неорганических солей, входящих в состав почвы. Животный организм не способен начинать синтез, исходя из таких простых соединений, и поэтому целиком зависит от органического материала, который он получает с пищей. Так как жиры и белки растений, по всей вероятности, образуются из углеводных предшественников, а не наоборот, то очевидно, что углеводы являются первичными продуктами фотосинтеза. В суммарном процессе, выражаемом уравнением

$$n\mathrm{CO_2} + n\mathrm{H_2O} \underset{\text{дыхание}}{\overset{h\nu}{\rightleftharpoons}} n\mathrm{O_2} + (\mathrm{CH_2O})_n$$

расходуется энергия солнечных лучей. Однако этот процесс возможен только в растениях, которые содержат пигменты, обладающие специфической способностью поглощать свет. Простейшим из них является

зеленый пигмент хлорофилл, который, как показал Вилльштеттер (1906—1914), состоит из двух пигментов: хлорофилла *a* и хлорофилла *b*; они отличаются друг от друга тем, что последний имеет формильную группу в кольце II вместо метильной. Оба они представляют собой дигидропорфирины, родственные гемину, но содержат атом магния, а не атом железа, и, кроме того, один из остатков пропионовой кислоты в хлорофилле этерифицирован фитолом:



хлорофилл *a*
(Г.Фишер)

В растениях эти пигменты связаны с белком. Механизм их действия неизвестен, однако максимальная скорость фотосинтеза наблюдается при длине волны, соответствующей максимальному поглощению хлорофилла.

Энглеманн (1883) первым усомнился в том, что только зеленые растения способны осуществлять фотосинтез. Он предположил, что некоторым бактериям нужен свет для ассимиляции двуокиси углерода и что, таким образом, они также способны к фотосинтезу. Эта точка зрения была подтверждена выделением из пурпурных бактерий пигмента бактериохлорофилла, который отличается от хлорофилла *a* тем, что содержит два дигидропиррольных кольца вместо одного и вместо винильной группы в кольце I имеется ацетильная группа.

Ван Нил[1] (1941) исследовал метаболизм пурпурных бактерий и подтвердил, что им действительно необходим свет для роста. Так, *B. Thiorhodaceae* могут развиваться в среде, содержащей способные окисляться неорганические соединения серы и бикарбонат как источник двуокиси углерода, но только при облучении. Типичные для этих случаев превращения, подтвержденные экспериментально, представлены ниже:

$$2CO_2 + 4H_2O + H_2S \xrightarrow{h\nu} 2(CH_2O) + 2H_2O + H_2SO_4$$

$$CO_2 + 2H_2O + 2H_2SO_3 \xrightarrow{h\nu} (CH_2O) + H_2O + 2H_2SO_4$$

Начальной стадией этого и аналогичных процессов является восстановление CO_2 при действии 2 *моль* донора водорода, — H_2A:

$$CO_2 + 2H_2A \xrightarrow{h\nu} (CH_2O) + H_2O + 2A$$

[1] Корнелиус Б. Ван Нил; родился в 1897 г. в Гаарлеме (Голландия); доктор наук Дельфтского университета.

То, что общее уравнение реакции справедливо и для пурпурных бактерий (например, *Athiorhodadaceae*), для которых в качестве субстрата требуется органическое вещество, было установлено тогда, когда был найден тип бактерий, которые при восстановлении 1 *моль* двуокиси углерода окисляли 2 *моль* изопропилового спирта:

$$CO_2 + 2(CH_3)_2CHOH \xrightarrow{h\nu} (CH_2O) + H_2O + 2(CH_3)_2CO$$

Рубен[1] и Камен[2] (1941) установили, что общее уравнение Ван Нила справедливо и в случае фотосинтеза в зеленых растениях. Если процесс протекает в присутствии меченой воды, то последняя оказывается донором атомов водорода, так как при этом образуется изотоп кислорода:

$$CO_2 + 2H_2{}^{18}O \longrightarrow (CH_2O) + H_2O + {}^{18}O_2$$

Рубеном были начаты также исследования по фиксации $^{14}CO_2$; радиоактивная метка в этом случае облегчала анализ продуктов метаболизма. В результате им была показана ошибочность утверждения, что хлорофилл выполняет функцию акцептора CO_2, и, кроме того, им найдено, что в отсутствие света растения ассимилируют CO_2, но восстановление не идет.

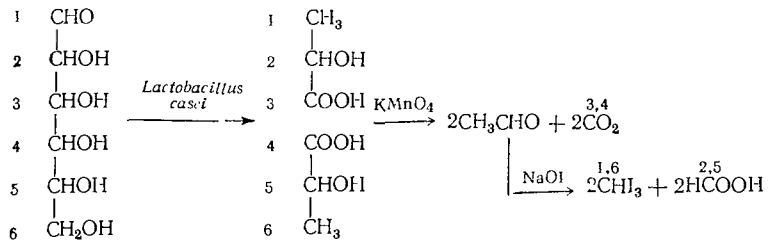
Отсюда следует, что ключевой фотохимической реакцией является восстановление CO_2 до CH_2O, за которой следует превращение CH_2O в специфические стабильные соединения. Постадийная последовательность этих превращений была исследована главным образом Кальвином и Гаффроном[3]. Атом углерода ассимилированного CO_2 включается в самые различные вещества, находящиеся в клетке, уже через несколько минут действия света, и поэтому идентификация первоначальных продуктов процесса представляла серьезные трудности. Преодолеть эти трудности можно либо путем кратковременного облучения растения, находящегося в атмосфере $^{14}CO_2$ (0,4—15 *сек*), либо можно проводить реакцию при низких температурах (2 °С). При помощи этих методов, экстраполируя затем к нулевому времени, Кальвин установил, что первым устойчивым производным ассимилированного $^{14}CO_2$ является фосфоглицериновая кислота $(HO)_2OPOCH_2CH(OH)^{14}COOH$. В опытах с короткой экспозицией радиоактивный атом углерода содержался только в карбоксильной группе; при более длительном облучении растения радиоактивными оказывались и остальные два атома углерода. Другими компонентами, содержащими радиоактивный углерод в опытах с короткой экспозицией, были: монофосфат диоксиацетона $HOCH_2COCH_2OPO(OH)_2$, монофосфаты глюкозы и фруктозы. Обе монофосфатгексозы, очевидно, должны были образоваться из двух C_3-единиц, родственных глицериновой кислоте, так как распределение радиоактивности в гексозах хорошо согласовывалось с ожидаемым, исходя из этого предположения. Техника экспериментального определения распределения радиоактивности показана на приведенном ниже

[1] Самюэль Рубен (1913—1943); родился в Сан-Франциско; доктор философии Калифорнийского университета в Беркли (ученик Латимера); работал в Калифорнийском университете в Беркли.

[2] Мартин Д. Камен; родился в 1913 г. в Торонто (Канада); доктор философии Чикагского университета (ученик Харкинса).

[3] Ганс Гаффрон; родился в 1902 г. в Лиме (Перу); доктор философии Берлинского университета (ученик Траубе).

примере глюкозы (Вуд[1], 1945). Микроорганизмы (*Lactobacillus casei*) расщепляют связь C_3—C_4 гексозы, и образуются две молекулы молочной кислоты:



Таким образом, при окислении этой кислоты двуокись углерода образуется из C_3 и C_4 гексозы, а галоформный распад ацетальдегида приводит к фрагментам, получающимся из атомов C_1, C_6 и C_2, C_5 соответственно.

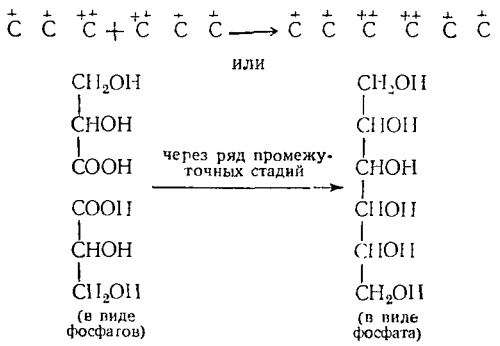
Фосфоглицериновая кислота, выделенная из ячменя, после 15 *сек* экспозиции в атмосфере $^{14}CO_2$ имеет следующее распределение радиоактивности (в %):

C_1	49
C_2	25
C_3	26

Распределение радиоактивности в монофосфатах гексоз, образующихся в этих же условиях (в %):

$C_1 + C_6$	24
$C_2 + C_5$	26
$C_3 + C_4$	52

Таким образом, центральные атомы углерода (C_3 и C_4) гексозной цепи содержат вдвое больше радиоактивной метки, чем другие, и поэтому могут быть обозначены C^{++}, в то время как остальные обозначаются как C^{+}. Следовательно, конденсация двух трехуглеродных единиц протекает следующим образом:

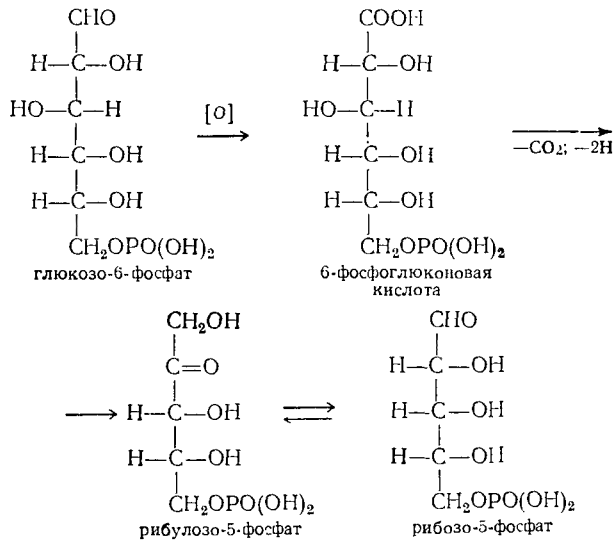


Другими мечеными соединениями, идентифицированными в опытах с короткой экспозицией, оказались известные вещества, участвующие в метаболизме гексоз [цикл Кребса (см. 31.42)], а именно: фос-

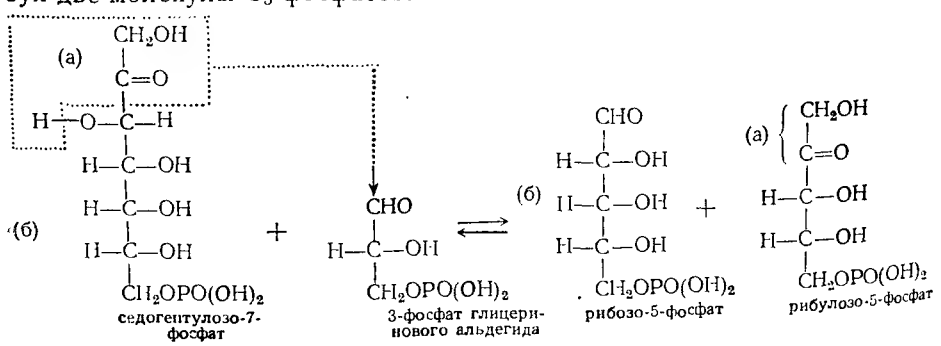
[1] Харлэнд Г. Вуд; родился в 1907 г. в Делавене (Миннесота, США); доктор философии Государственного колледжа, Айова.

фоенолпировиноградная кислота, фосфогликолевая кислота, яблочная кислота, лимонная кислота.

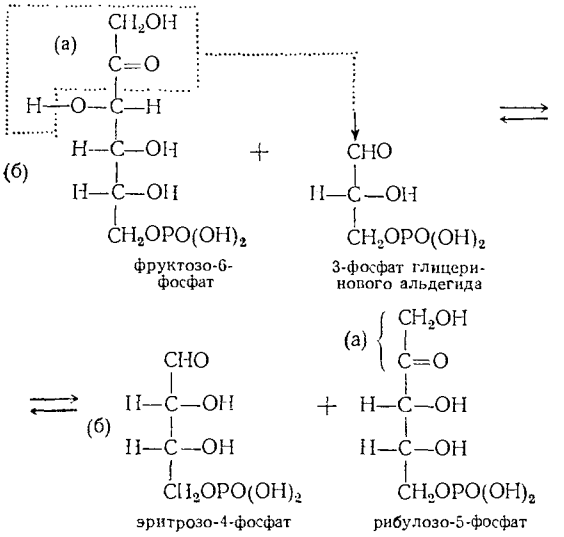
Помимо двух обычных гексозофосфатов, в качестве начальных продуктов фотосинтеза бумажной хроматографией были идентифицированы два других моносахарида *D*-ряда. Одним из них оказался монофосфат гептозы седогептулозы — соединения, содержащегося во всех растениях, хотя и в незначительном количестве; другим — 1,5-дифосфат кетопентозы рибулозы, которая ко времени идентификации ее строения (1952) не была найдена среди природных продуктов. Как было показано позднее, этот моносахарид является метаболитом некоторых микроорганизмов, образующимся в результате окисления глюкозы. Промежуточным продуктом этого окисления оказалась 6-фосфоглюконовая кислота. Рибулоза находится в таком же отношении к распространенному природному углеводу альдопентозе — рибозе, как фруктоза к глюкозе. В самом деле, в присутствии фермента фосфопентозизомеразы рибулозо-5-фосфат обратимо изомеризуется в рибозо-5-фосфат:



Седогептулоза также представляет собой 2-кетозу, и в метаболизме углеводов она тесно связана с рибозой и рибулозой. Фермент транскетолаза, выделенный в чистом виде из растений, может катализировать обратимые превращения, приведенные ниже на схеме, в которых фрагмент из двух атомов углерода переносится с C_7-фосфата (фосфат седогептулозы) на C_3-фосфат (фосфат глицеринового альдегида), образуя две молекулы C_5-фосфатов:



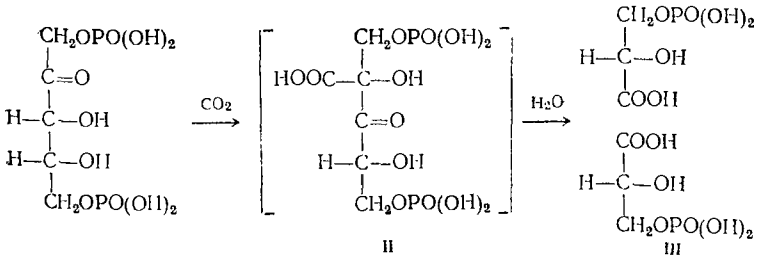
Этот же фермент катализирует взаимное превращение фосфатов фруктозы (C_6) и глицеринового альдегида (C_3) в эритрозу (C_4) и рибулозу (C_5):



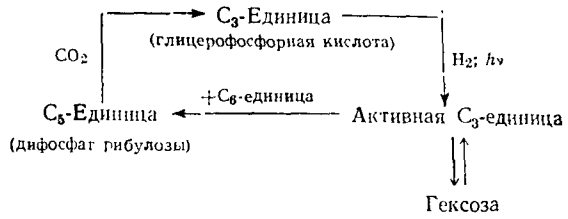
Тот факт, что первым продуктом ассимиляции CO_2 является C_3-соединение, предполагает, что в качестве акцептора CO_2 выступает C_2-единица, которая непрерывно регенерируется в процессе фотосинтеза. Однако доказательства в пользу этой гипотезы получены не были.

При изучении влияния внешних факторов (температуры, света, величины парциального давления CO_2 и O_2) на процесс фотосинтеза, Кальвин нашел (1955), что образование дифосфата рибулозы обратно пропорционально образованию фосфоглицериновой кислоты. Таким образом, факторы, способствующие образованию дифосфата рибулозы, в той же степени уменьшают образование фосфоглицериновой кислоты и наоборот. Другими исследователями было показано, что введение дифосфата рибулозы в свободные от клеток экстракты хлореллы (зеленые водоросли) в темноте приводит к фиксации $^{14}CO_2$ в карбоксильной группе фосфоглицериновой кислоты.

Рибозо-5-фосфат в этом отношении также проявляет активность, в то время как другие субстраты оказываются инертными. Таким образом, по-видимому, акцептором CO_2 является дифосфат рибулозы I. Кальвин постулировал, что превращение дифосфата рибулозы I в фосфоглицериновую кислоту III протекает через промежуточно образующееся соединение II с разветвленной углеродной цепью:



Акцептор CO_2 рибулозо-1,5-дифосфат может регенерироваться в циклическом процессе, изображенном на следующей схеме:



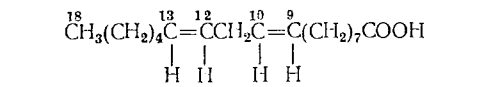
Происходящий на самом деле процесс несомненно намного сложнее, в него могут входить также взаимные превращения C_5, C_3 и C_7-сахаров, упоминавшиеся выше. Первоначально образующаяся C_3-единица представляет собой, по-видимому, глицерофосфорную кислоту, при восстановлении которой, протекающем с поглощением световой энергии, получается вещество, обозначенное как активная C_3-единица; последняя в свою очередь является предшественником C_5-акцептора CO_2. Фотохимическое восстановление приводит к образованию фосфоглицеринового альдегида и диоксиацетонмонофосфата, которые, как известно, конденсируются до фруктозодифосфата; при взаимодействии гексозы с фосфоглицериновым альдегидом C_5-единица может регенерироваться.

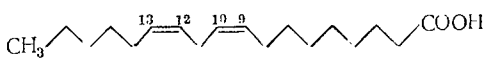
Глава 30*

ЛИПИДЫ

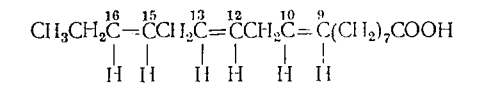
30.1 **Нейтральные жиры.**—Представителями этой группы омыляемых липидов являются глицериды высших жирных кислот как насыщенных, так и ненасыщенных**. Наиболее часто встречающиеся насыщенные кислоты с четным числом атомов углерода имеют нормальное строение: каприловая (C_8), каприновая (C_{10}), лауриновая (C_{12}), миристиновая (C_{14}), пальмитиновая (C_{16}) и стеариновая (C_{18}) кислоты***. Температуры плавления этого ряда соединений лежат в пределах от 16,5 °С (для C_8) до 70 °С (для C_{18}) (табл. 34).

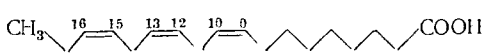
Самыми распространенными представителями ненасыщенных кислот является олеиновая (*цис*-ен-9-овая), линолевая (*цис-цис*-диен-9,12-овая) и линоленовая (*цис*-триен-9,12,15-овая) кислоты, представляющие собой дегидропроизводные стеариновой кислоты:





линолевая кислота





линоленовая кислота

---

* Перевод А. Я. Хорлина.

** Недавно было показано, что в семенах различных растений, в жирах млекопитающих, рыб и микроорганизмов наряду с триглицеридами в виде незначительных примесей содержатся нейтральные липиды нового типа — эфиры высших жирных кислот с различными гликолями, такими, как этиленгликоль, изомерные пропиленгликоли, бутандиолы и т. д. (Л. Д. Бергельсон, 1964). По химическим свойствам и хроматографическому поведению диольные липиды близки к триглицеридам, чем и объясняется тот факт, что до недавнего времени они не были обнаружены. — *Прим. ред.*

*** Насыщенные кислоты с нечетным числом углеродных атомов имеют следующие названия: пеларгоновая (C_9), ундециловая (C_{11}), тридециловая (C_{13}), пентадециловая (C_{15}), маргариновая (C_{17}), нонадециловая (C_{19}).

Таблица 34

Насыщенные жирные кислоты

Кислота	Число атомов углерода	Формула	Т. пл. °С	Т. кип. °С
Масляная	4	$CH_3—(CH_2)_2—COOH$	—4,7	163
Изовалериановая	5	$(CH_3)_2CH—CH_2—COOH$	—51	174
Капроновая	6	$CH_3—(CH_2)_4—COOH$	—1,5	205
Каприловая	8	$CH_3—(CH_2)_6—COOH$	16,5	237
Каприновая	10	$CH_3—(CH_2)_8—COOH$	31,3	269
Лауриновая	12	$CH_3—(CH_2)_{10}—COOH$	43,6	102*
Миристиновая	14	$CH_3—(CH_2)_{12}—COOH$	58,0	122*
Пальмитиновая	16	$CH_3—(CH_2)_{14}—COOH$	62,9	139*
Стеариновая	18	$CH_3—(CH_2)_{16}—COOH$	69,9	160*
Арахиновая	20	$CH_3—(CH_2)_{18}—COOH$	75,2	205*
Бегеновая	22	$CH_3—(CH_2)_{20}—COOH$	80,2	—
Лигноцериновая	24	$CH_3—(CH_2)_{22}—COOH$	84,2	—
Церотиновая	26	$CH_3—(CH_2)_{24}—COOH$	87,7	—

* При 1 *мм рт. ст.*

Все эти кислоты жидкости; при гидрогенолизе они дают твердую стеариновую кислоту. Синтетические глицериды насыщенных кислот, начиная с C_{10} и выше, являются твердыми веществами. Ниже приведены температуры плавления некоторых глицеридов (в °С):

Трикаприн	31	Тригальмитин	60
Трилаурин	46	Тристеарин	71
Тримиристин	59		

Температуры плавления смесей этих глицеридов лежат внутри пределов температур плавления составляющих компонентов.

Растительные масла представляют собой жидкости, поскольку в их состав входит большое количество ненасыщенных кислот. Степень ненасыщенности жира определяет возможности его использования в качестве пищевого масла, машинного масла или исходного материала для приготовления мыла и свечей.

Степень ненасыщенности жиров определяют по иодному числу — количеству иода в граммах, которое присоединяется к 100 *г* жира. Для определения иодного числа применяют растворы хлористого иода ICl, бромистого иода IBr или меркуриодхлорида I_2HgCl_2, которые более реакционноспособны, чем сам иод. Содержание в жире жирных кислот, отгоняющихся с водяным паром (кислоты C_{12} и ниже), выражается числом Рейхерта—Мейсля. Если надо охарактеризовать область плавления жира (его титр), указывают температуру, при которой расплавленный жир начинает затвердевать. Число омыления жира, выраженное количеством едкого кали в миллиграммах, необходимым для гидролиза 1 *г* жира, характеризует его средний молекулярный вес.

В табл. 35 приведены данные анализа наиболее распространенных жиров и масел.

Таблица 35

Кислотный состав некоторых жиров и невысыхающих масел
(по данным фирмы Вернер Г. Смит)

Масло или жир	Иодное число	Титр °С	Жирные кислоты							
			каприловая	каприновая	лауриновая	миристиновая	пальмитиновая	стеариновая	олеиновая	линолевая
Кокосового ореха	8—10	20—23	8,0	7,0	48,0	17,5	8,2	2,0	6,0	2,5
Бразильского ореха бабассу	12—16	23—24	6,5	2,7	45,8	19,9	6,9	—	18,1	—
Пальмоядровое	15—18	20—25	3,0	3,0	52,0	15,0	7,5	2,5	16,0	1,0
Пальмовое	51—58	38—47	—	—	—	1,0	42,5	4,0	43,0	9,5
Оливковое	80—85	17—21	—	—	—	—	6,0	4,0	83,0	7,0
Касторовое (87,8% рицинолевой кислоты)	81—89	3	—	—	—	—	—	0,3	8,0	3,6
Арахисовое (4,0% арахиновой 3,0% лигноцериновой кислот)	85—90	28—32	—	—	—	—	7,0	5,0	60,0	21,0
Рапсовое (1,0% лигноцериновой и 50,0% эруковой кислот)	94—106	12—18	—	—	—	1,0	1,0	1,0	29,0	15,0
Говяжий жир	32—47	37—47	—	—	—	2,0	32,5	14,5	48,3	2,7
Лярд	46—66	36—43	—	—	—	1,1	30,4	17,9	41,2	5,7
Китовая ворвань*	110—150	22—24	—	—	—	8,0	12,1	2,3	33,4	9,0

* Содержит 1,5% мононенасыщенной кислоты C_{14}, 15% пальмитиноленновой и 18,7% полиеновых кислот C_{20} и C_{22}.

Некоторые жиры содержат глицериды только трех или четырех различных кислот, другие — значительно больше. Например, коровье масло содержит производные четырнадцати кислот*, в число которых входит *н*-масляная кислота. Изомасляная кислота, имеющая разветвленную цепь с нечетным числом углеродных атомов в главной цепи (скелет изопрена), была выделена при омылении дельфиньей и китовой ворвани (3,2 и 13,6% соответственно). Степень ненасыщенности жира заметно зависит от температуры, при которой протекает биосинтез в организме. Теплокровные животные имеют тенденцию продуцировать твердые жиры (жидкие при температуре тела или немного выше ее). В составе жиров, синтезируемых в различных частях одного и того же организма, могут наблюдаться некоторые различия. Так, масло, выделенное из копыт крупного рогатого скота, имеет более высокое иодное число, чем жиры, выделенные из других частей тела. Отмечена неоднородность подкожного жира свиней, внешние слои которого обладают большей ненасыщенностью, чем внутренние. Следующее сравнение показывает поразительное влияние климата на состав льняного масла: иодное число льняного масла из семян, выращенных в холодном климате Швейцарии, равно 190, а иодное число масла

* В состав коровьего масла входят глицериды следующих кислот: масляной (3%), капроновой (1,4%), каприловой (1,5%), каприновой (2,7%), лауриновой (3,7%), миристиновой (12,1%), пальмитиновой (25,3%), стеариновой (9,2%), арахиновой (1,3%), додеценовой (0,4%), тетрадеценовой (1,6%), пальмитиноленновой (4,0%), олеиновой (29,6%) и линолевой (3,6%).

тех же семян, выращенных при 25—30 °С в теплице в Берлине, равно 93. Степень ненасыщенности животных жиров зависит также от типа жира, поступающего в организм с продуктами питания. Так, иодное число сала свиней, откормленных зерном, составляет 69—72, а откормленных земляными орехами — 90—100.

Поскольку основные ацильные составляющие ненасыщенных жиров способны при каталитическом гидрировании превращаться в стеароильные группировки, то путем гидрогенизации (никелевый катализатор) степень ненасыщенности жира может быть доведена до любой заданной величины. Так как гидрирование ненасыщенных жиров сопровождается повышением температуры их плавления, то этот процесс называют также отверждением жиров. Наиболее распространенные высоконенасыщенные растительные масла (масло земляного ореха, хлопковое и соевое масла), отвержденные путем гидрогенизации, дают ценные продукты для производства мыла или используются как заменители пищевых жиров. Китовый жир (иодное число 110—150) частично гидрируют для того, чтобы восстановить наиболее активные ненасыщенные группировки; при этом исчезает специфический запах и образуются более устойчивые масла, которые могут быть использованы как пищевые продукты, а также в косметике. Свиное топленое сало (лярд) часто гидрируют для улучшения его качества, так как запах и прогорклый вкус этого жира связаны с его ненасыщенностью.

Ниже приведен состав резервных жиров человека* (в %):

Насыщенные кислоты	
C_{12}	0,5
C_{14}	3,3
C_{16}	25,0
C_{18}	8,4
Ненасыщенные кислоты с одной связью C=C	
C_{14}	0,4
C_{16}	6,2
C_{18}	45,9
с двумя связями C=C	
C_{18}	9,6
с четырьмя связями C=C	
C_{20}	0,6

Кислотный состав резервных жиров человека близок к составу топленого говяжьего сала и лярда. В жирах человека преобладают ненасыщенные кислоты; отношение ненасыщенных кислот к насыщенным 3 : 2. Главным компонентом резервного жира является олеиновая кислота. Другая важная кислота — линолевая — также присутствует в этих жирах. В количестве 0,3—1,0% имеется кислота C_{20} с четырьмя двойными связями — арахидоновая, или тетраен-5,8,11,14-овая кислота:

$$CH_3(CH_2)_4-CH=\overset{14}{C}HCH_2CH-\overset{11}{C}HCH_2CH=\overset{8}{C}HCH_2CH=\overset{5}{C}H-(CH_2)_3COOH$$

Эта кислота отличается от часто встречающихся ненасыщенных кислот как числом углеродных атомов, так и числом двойных связей. Самым богатым источником арахидоновой кислоты является надпочечная железа. Фосфатидная фракция надпочечных желез крупного рогатого скота содержит до 22% этой кислоты от общего количества жир-

* Средние данные анализов резервных жиров пяти здоровых людей по данным Крамера и Брауна (1943)

ных кислот. Две двойные связи арахидоновой кислоты могут быть легко прогидрированы. При этом образуются диен-5,14-овая (80—90%) и диен-8,14-овая кислоты (5—10%). Таким образом, наиболее чувствительными к гидрированию оказываются две двойные связи, расположенные в центральной части молекул.

30.2 Выделение кислот.—Большинство жиров представляет собой смеси глицериновых эфиров различных (обычно от 3 до 14) жирных кислот, по-видимому, в различных комбинациях. Однако мускатный орех (*Myristica fragrans*) содержит лишь один эфир глицерина, тримиристин, который был впервые выделен Плейфером (1841) в лаборатории Либиха. Для выделения этого соединения 1,5 *кг* измельченных мускатных орехов экстрагируют эфиром, эфирные вытяжки собирают, удаляют растворитель, остаток дважды переосаждают из этилового спирта. В результате получается 350 *г* довольно чистого тримиристина. При выделении тримиристина по этой методике из продажного масла мускатного ореха необходимо проверять число омыления, чтобы убедиться в отсутствии примесей посторонних жиров.

В «Biochemical Preparations» описаны некоторые методы очистки жирных кислот. Продажную стеариновую кислоту 90%-ной чистоты кристаллизуют из ацетона при 20 °С; в этих условиях ненасыщенные кислоты остаются в маточном растворе (Сверн[1]). После этерификации и фракционной вакуумной перегонки получают чистый метиловый эфир стеариновой кислоты (т. пл. 39 °С).

Для получения олеиновой кислоты (метод Сверна) водный раствор едкого натра (30 °С) добавляют небольшими порциями к энергично перемешиваемой смеси оливкового масла и этанола, предварительно нагретой до 60 °С. Температура при этом повышается до 75 °С, и омыление вскоре заканчивается. Далее кислоту очищают по методу Брауна[2]. Двойной кристаллизацией из ацетона при —60 °С удается удалить из продукта все полиеновые кислоты (они остаются в маточных растворах). Последующая кристаллизация из ацетона при —20 °С приводит к отделению смеси кристаллических пальмитиновой и стеариновой кислот. После перегонки в вакууме (4 *мм рт. ст.*) получается 96—99%-ная олеиновая кислота; остаток содержит насыщенные кислоты.

Очистка линолевой кислоты превращением ее в тетрабромид и последующим дебромированием считалась в течение многих лет вполне достаточной на основании того, что полученная таким образом кислота имела иодное число, близкое к рассчитанному. Однако, как теперь установлено, очищенная этим способом линолевая кислота содержит до 12% геометрических или структурных изомеров. Современный общепринятый метод выделения этой *цис-цис*-диеновой кислоты основан на том, что она не образует устойчивого соединения включения с мочевиной (Сверн). Кислотную фракцию, выделенную при омылении семян сафлора, добавляют к метанольному раствору рассчитанного количества мочевины, необходимого для осаждения насыщенных и мононенасыщенных кислот. При фракционной перегонке вещества, выделяемого из маточного раствора, получается чистая линолевая кислота.

---

[1] Даниэль Сверн; родился в 1916 г. в Нью-Йорке (США); доктор философии Мерилэндского университета (ученик Скенлона).

[2] Джон Бернис Браун; родился в 1893 г. в Рок-Фолсе (Иллинойс, США); доктор философии Иллинойского университета (ученик Била).

Достаточно чистый метиловый эфир рицинолевой кислоты (т. пл. —6 °С; $[\alpha]_D = +5°$) можно приготовить из касторового масла путем его метанолиза (CH_3ONa) и последующей фракционной перегонкой (Свери). Поскольку полиеновые кислоты чрезвычайно склонны к аутоокислению, то при их выделении все операции проводят в атмосфере инертного газа. Так, хроматографию метиловых эфиров этих кислот на силикагеле осуществляют в атмосфере азота.

Некоторые исследователи для аналитических целей используют метод распределительной хроматографии, в котором неподвижная фаза (медицинский парафин) наносится на кизельгур, предварительно обработанный дихлордиметилсиланом для придания гидрофобности, а подвижной фазой служит ряд водных растворов ацетона, содержащих от 40 до 90% последнего (Ганстон, 1960). Этим способом удается разделить кислоты от C_8 до C_{24}.

30.3 Олефинкарбоновые кислоты.— В природе встречаются лишь немногие ненасыщенные кислоты с числом углеродных атомов меньше 10; в некоторых видах жиров найдены лишь следы кислот C_{10}, C_{12} и C_{14}. Большинство кислот, представленных в табл. 36, имеет C_{18}-скелет.

Пальмитиноленовая кислота (C_{16}) встречается почти во всех жирах, но наиболее часто в жирах морских организмов. Гадолеиновая (C_{20}) и цетолеиновая (C_{22}) кислоты выделены только из рыбьего жира. Эруковая кислота (C_{22}) встречается в больших количествах в маслах семян сурепки, горчицы, желтофиоли и настурции. Так эруковая кислота составляет 80% от общего количества жирных кислот, содержащихся в масле семян настурции. Из этого источника она легко может быть выделена путем кристаллизации из водного спирта.

При исследовании пищевых продуктов было найдено, что важными компонентами питания являются линолевая (C_{18}), γ-линоленовая (C_{18}) и арахидоновая (C_{20}) кислоты. Все эти кислоты имеют *цис*-конфигурацию, и двойные связи отделены друг от друга метиленовыми группами («перескакивающие двойные связи»). Линолевая кислота —обычная составная часть животных и растительных жиров; арахидоновая является основной жирной кислотой надпочечной железы (см. 30.2), γ-линоленовая выделена из масла семян *Oenothera biennis* (вечерняя примула) и *O. lamarckiana*. В природных источниках линолевая и олеиновая кислоты сопутствуют друг другу. В отличие от обычной линоленовой кислоты (триен-9,12,15-овой) изомерная ей γ-линоленовая кислота (триен-6,9,12-овая) необходима для нормального развития организма крыс. С помощью метода меченых атомов Мид (1957) установил, что γ-линоленовая кислота, введенная в рацион крыс, превращается в организме с высоким выходом в арахидоновую кислоту:

$$CH_3(CH_2)_4—(CH=CH—CH_2)_2—(CH_2)_6COOH$$
линолевая кислота

$$\downarrow -2H$$

$$CH_3(CH_2)_4—(CH=CH—CH_2)_3—(CH_2)_3COOH$$
γ-линоленовая кислота

$$\downarrow$$

$$CH_3(CH_2)_4—(CH=CH—CH_2)_4—(CH_2)_2COOH$$
арахидоновая кислота

Вероятно, γ-линоленовая кислота является промежуточным продуктом в метаболическом превращении линолевой кислоты в арахи-

Таблица 36

Ненасыщенные жирные кислоты

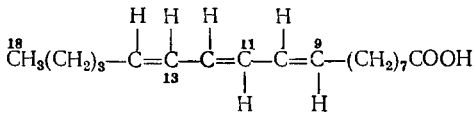
Кислота	Число атомов углерода	Формула	Т. пл. °С
Децен-9-овая	10	$CH_2=CH-(CH_2)_7-COOH$	—
Стиллингиновая	10	$CH_3-(CH_2)_4-CH=CH-CH=CH-COOH$ (*цис-транс*)	—
Додецилен-9-овая	12	$CH_3-CH_2-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$	—
Пальмитиноленовая	16	$CH_3-(CH_2)_5-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$ (*цис*)	—
Олеиновая	18	$CH_3-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$ (*цис*)	13,16
Рицинолевая	18	$CH_3-(CH_2)_5-CH(OH)-CH_2-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$ (*цис*)	50
Петроселиновая	18	$CH_3-(CH_2)_{10}-CH=CH-(CH_2)_4-COOH$ *цис*	30
Вакценовая	18	$CH_3-(CH_2)_5-CH=CH-(CH_2)_9-COOH$ (*цис-транс*)	—
Линолевая	18	$CH_3-(CH_2)_4-(CH=CH-CH_2)_2-(CH_2)_6-COOH$	—5
Линоленовая	18	$CH_3-CH_2-(CH=CH-CH_2)_3-(CH_2)_6-COOH$	—11
γ-Линоленовая	18	$CH_3-(CH_2)_4-(CH=CH-CH_2)_3-(CH_2)_3-COOH$	—
Элеостеариновая	18	$CH_3-(CH_2)_3-(CH=CH)_3-(CH_2)_7-COOH$ (*цис-транс-транс*)	49
Пунициевая	18	$CH_3-(CH_2)_3-(CH=CH)_3-(CH_2)_7-COOH$ (*цис-транс-цис*)	44
Ликановая	18	$CH_3-(CH_2)_3-(CH=CH)_3-(CH_2)_4-CO-(CH_2)_2-COOH$	75
Парипаровая	18	$CH_3-CH_2-(CH=CH)_4-(CH_2)_7-COOH$	86
Гадолеиновая	20	$CH_3-(CH_2)_9-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$	—
Арахидоновая	20	$CH_3-(CH_2)_4-(CH=CH-CH_2)_4-(CH_2)_2-COOH$	—
Эйкозен-5-овая (65%)*	20	$CH_3-(CH_2)_{13}-CH=CH-(CH_2)_3-COOH$ (*цис*)	—
Докозен-5-овая (7%)*	22	$CH_3-(CH_2)_{15}-CH=CH-(CH_2)_3-COOH$ (*цис*)	—
Цетолеиновая	22	$CH_3-(CH_2)_9-CH=CH-(CH_2)_9-COOH$	—
Эруковая (13%)*	22	$CH_3-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_{11}-COOH$ (*цис*)	33,5
Докозадиен-5,13-овая (10%)*	22	$CH_3-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_6-CH=CH-(CH_2)_8-COOH$ (*цис-цис*)	—
Селахолевая (нервоновая)	24	$CH_3-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_{13}-COOH$ (*цис*)	39

* Присутствует наряду с другими кислотами в масле семян растения *Limnanthes douglasii*, произрастающего в Калифорнии (Вольф и сотрудники 1960—1961).

доновую, заключающемся в присоединении двух атомов углерода из ацетата коэнзима (см. 31.43) к карбоксильной группе промежуточного метаболита.

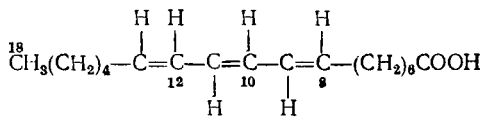
Все эти три биологически важные кислоты понижают содержание холестерина в крови и поэтому могут предупреждать развитие атеросклероза. Особенно это относится к арахидоновой кислоте.

Хопкинс и Чизхолм (1962) показали, что кислота, выделенная из масла семян *Catalpa ovata* Don имеет строение *транс-транс-цис*-октадекатриен-9,11,13-овой кислоты, отвечающее формуле I:



I

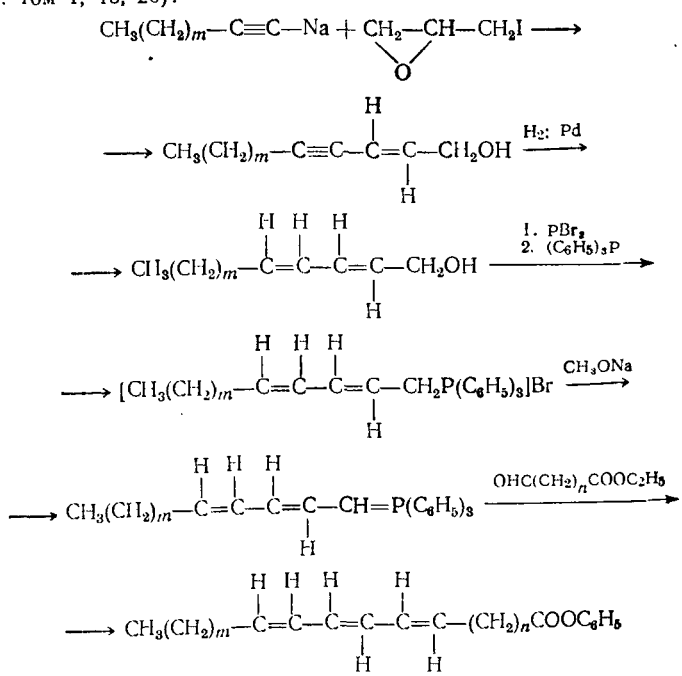
Мак-Лин и Кларк установили (1956), что масло семян *Calendula officinalis* содержит в большом количестве триеновую кислоту с сопряженными двойными связями, которая легко подвергается аутоокислению. После изомеризации масла под действием щелочи и серы и последующего омыления был выделен *транс-транс-транс*-изомер октадекатриен-8,10,12-овой кислоты. Чизхолм и Хопкинс (1969) выделили нативную кислоту и нашли, что она имеет строение *транс-транс-цис*-октадекатриен-8,10,12-овой кислоты II*:



II

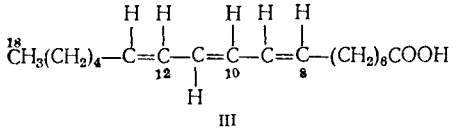
---

* Полный синтез октадекатриеновых кислот I и II был осуществлен Л. Д. Бергельсоном (1964) с помощью некоторых стереоспецифических модификаций реакции Виттига (см. том I; 13, 20):



для кислоты I: $m=3$; $n=7$;
для кислоты II: $m=4$; $n=6$. —*Прим. ред.*

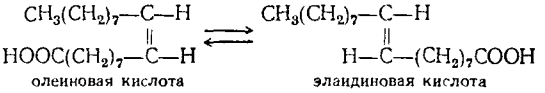
Кислота II легко реагирует с малеиновым ангидридом (в реакцию вступает *транс-транс*-диеновая система) с образованием продукта присоединения по C_8 и C_{11}. Это было показано окислительным расщеплением аддукта перманганат-периодатной смесью, приводящим к образованию капроновой кислоты, которая была идентифицирована с помощью газовой хроматографии. Позднее (1962) канадские исследователи выделили из масла семян *Jacaranda mimosifolia* геометрический изомер кислоты II, имеющие строение *цис-транс-цис*-октадекатриен-8, 10,12-овой кислоты III.



III

Пунициевая кислота (см. стр. 579) является триеновой кислотой с сопряженными двойными связями, имеющей аналогичную пространственную структуру, а именно: *цис-транс-цис*-октадекатриен-9,11, 13-овой кислотой.

Олеиновая кислота при нагревании в токе гелия при 200 °С в присутствии каталитических количеств селена превращается в *транс*-изомер — элаидиновую кислоту:



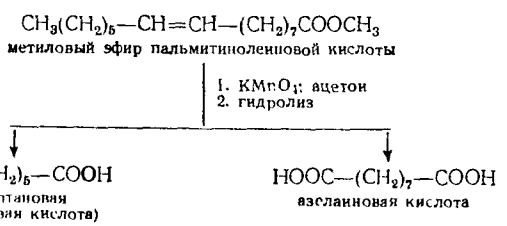
олеиновая кислота — элаидиновая кислота

Изомеризация является равновесным процессом, и из любой кислоты образуется одна и та же смесь с содержанием 66% *транс*-формы (Орчин[1], 1957).

Тот факт, что изомеризация ускоряется с увеличением концентрации селена (от 0,05 до 0,2%), наводит на мысль об образовании π-комплекса олефинового соединения с селеном, в результате чего селен растворяется. Этот комплекс, по-видимому, подвергается и изомеризации, и необратимому превращению в другое соединение, в котором селен каталитически неактивен.

Транс-транс-изомером линолевой кислоты является линэлаидиновая кислота; *транс*-изомером эруковой — брассидиновая кислота.

О структуре ненасыщенных кислот судят на основании их окислительного расщепления и идентификации образующихся фрагментов. Окисление метилового эфира моноолефиновой кислоты перманганатом калия в ацетоне приводит к образованию смеси одно- и двухосновных кислот, из которой одноосновная кислота может быть выделена путем экстрагирования петролейным эфиром (Хилдич[2], 1925):



метиловый эфир пальмитиноленовой кислоты

1. $KMnO_4$; ацетон
2. гидролиз

$CH_3-(CH_2)_5-COOH$ — *н*-гептановая (энантовая кислота)

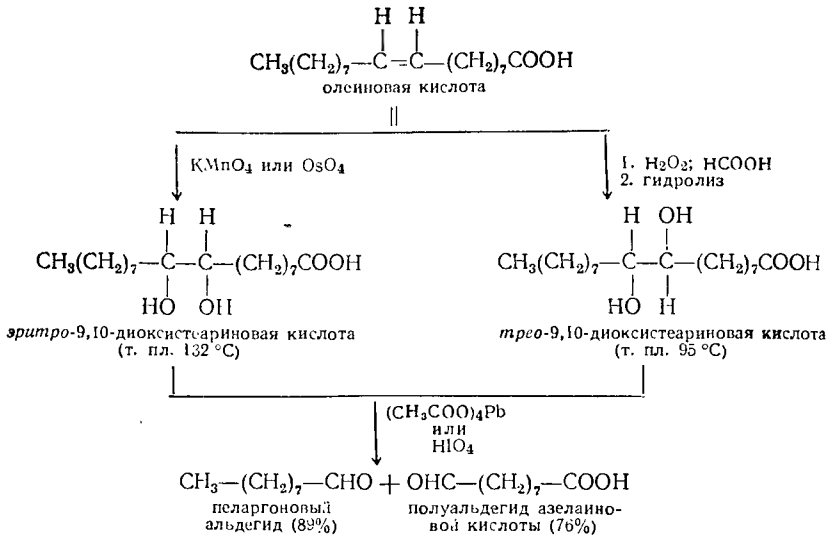
$HOOC-(CH_2)_7-COOH$ — азелаиновая кислота

[1] Милтон Орчин; родился в 1914 г. в Барнесборо (Пенсильвания, США); доктор философии университета в Огайо (ученик Ньюмена).

[2] Томас Перси Хилдич; родился в 1886 г. в Лондоне (Англия); доктор наук Лондонского университета (ученик Колли, Смита, Армстронга).

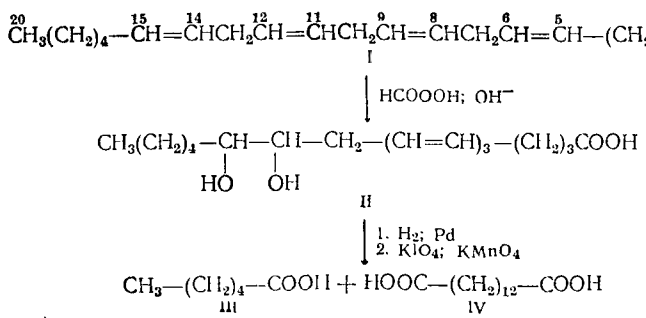
Двухосновные кислоты обычно образуются с лучшим выходом (80—85%), чем одноосновные (50—60%).

По другому методу кислоту или эфир гидроксилируют по двойной связи, и образующийся вицинальный гликоль расщепляют тетраацетатом свинца или иодной кислотой:



Для доказательства положения двойной связи применим также озонолиз (см. том I; 5.31). Кислоты с сопряженными двойными связями обычно идентифицируют в виде аддуктов с малеиновым ангидридом.

Ганстон (1962) разработал метод структурного анализа полиеновых жирных кислот, основанный на их неполном окислении надмуравьиной кислотой. Например, при окислении арахидоновой кислоты I 0,6 *моль* надмуравьиной кислоты и последующем омылении образуется смесь исходной кислоты с диокситриеновой кислотой II и остальными тремя возможными ее изомерами, так как различия в реакционной способности четырех двойных связей в исходной кислоте слишком малы для проявления избирательности окисления. Оставшиеся двойные связи затем гидрируют и смесь насыщенных диоксикислот окисляют периодатом калия в присутствии следов перманганата калия (см. том I; 5.30). Полученную смесь моно- и дикарбоновых кислот далее анализируют с помощью газожидкостной хроматографии. Из диокситриеновой кислоты II образуется в конечном итоге C_6-монокарбоновая III и C_{14}-дикарбоновая IV кислоты, которые вместе составляют цепь C_{20}:



Из арахидоновой кислоты образуются также C_9-, C_{12}- и C_{15}-монокарбоновые кислоты в паре с C_{11}-, C_8- и C_5-дикарбоновыми кислотами соответственно. Идентификация C_{20}-монокарбоновой кислоты, образующейся при гидрировании неокисленной исходной арахидоновой кислоты, подтверждает длину ее цепи.

Метод Ганстона дает возможность различать этиленовые и ацетиленовые связи, поскольку надкислоты реагируют преимущественно с этиленовыми связями.

В настоящее время многие природные олефиновые кислоты получены синтетически. Один из методов синтеза вакценовой кислоты (Стронг, 1948) состоит в следующем. В начале алкилацетиленид натрия конденсируют с α-хлор-ω-иодалканом. Продукт реакции превращают далее через нитрил в соответствующую алкиновую кислоту, которую избирательно гидрируют до вакценовой кислоты:

$$CH_3(CH_2)_5{-}C{\equiv}C{-}Na + I(CH_2)_9Cl \xrightarrow[95\%]{NH_3} CH_3(CH_2)_5{-}C{\equiv}C{-}(CH_2)_9Cl \xrightarrow[85\%]{NaCN;\ KOH}$$

$$\longrightarrow CH_3(CH_2)_5{-}C{\equiv}C{-}(CH_2)_9COOH \xrightarrow{H_2;\ Pd} CH_3(CH_2)_5{-}\underset{H}{\overset{}{C}}{=}\underset{H}{\overset{}{C}}{-}(CH_2)_9COOH$$

вакценовая кислота

По другому методу (Линстед, 1954) вакценовую кислоту получают электролизом смеси пальмитинолеиновой кислоты с большим избытком монометилового эфира янтарной кислоты (с последующим гидролизом):

$$CH_3(CH_2)_5{-}\underset{H}{\overset{}{C}}{=}\underset{H}{\overset{}{C}}{-}(CH_2)_7COOH + HOOC{-}(CH_2)_2{-}COOCH_3 \xrightarrow[12\%]{\text{электролиз}}$$

пальмитинолеиновая кислота

$$\longrightarrow CH_3(CH_2)_5{-}\underset{H}{\overset{}{C}}{=}\underset{H}{\overset{}{C}}{-}(CH_2)_9COOH$$

вакценовая кислота

*[Третий синтез *цис*-вакценовой кислоты осуществлен А. Д. Бергельсоном (1961) с помощью стереоспецифической модификации реакции Виттига (см. т. I; 13.20):

$$CH_3(CH_2)_5CHO + (C_6H_5)_3P{=}CH{-}(CH_2)_9COOCH_{25} \xrightarrow[71\%]{\text{диметилформамид}}$$

$$\longrightarrow CH_3(CH_2)_5{-}\underset{H}{\overset{}{C}}{=}\underset{H}{\overset{}{C}}{-}(CH_2)_9COOH$$

—Прим. ред.]*

В синтезе линолевой кислоты, описанном Рафаэлем[1] (1950), также исходят из ацетиленовых соединений.

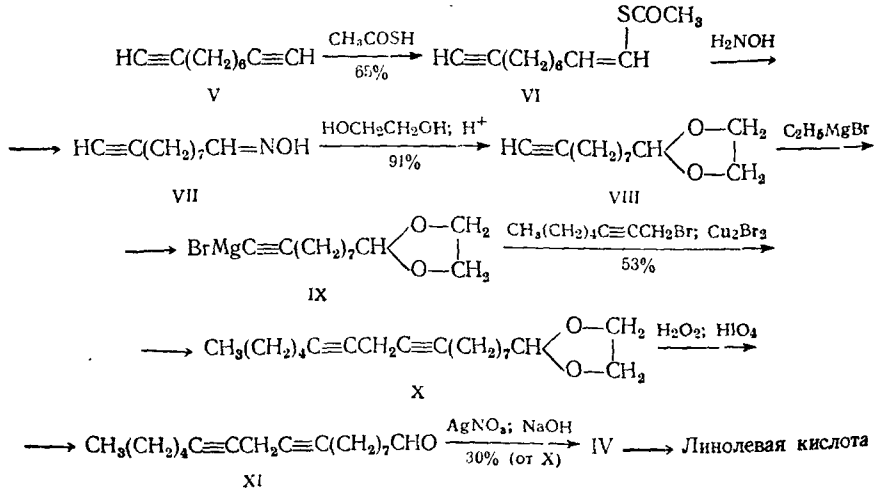
Генслер[2] усовершенствовал метод Рафаэля, применив алкинбромид I вместо соответствующего метансульфонильного производного, использованного Рафаэлем. Кроме того, Генслер нашел, что первая

[1] Ральф А. Рафаэль; родился в 1921 г. в Лондоне; доктор философии и доктор наук Лондонского королевского колледжа (ученик Хейлброна и Р. Джонса).

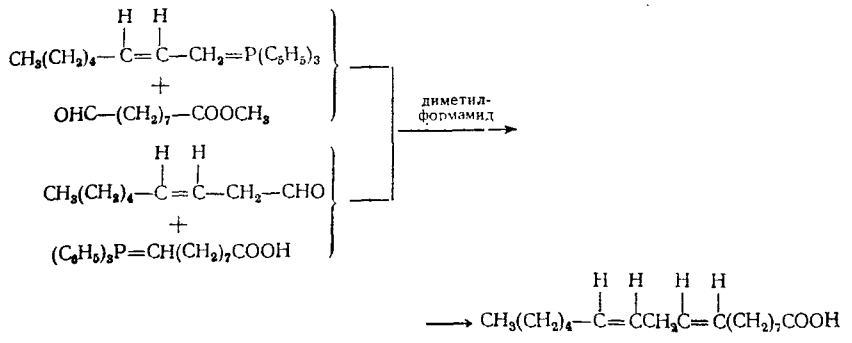
[2] Вальтер Дж. Генслер; родился в 1917 г. в Миннеаполисе (штат Миннесота, США); доктор философии Миннесотского университета (ученик Лауэра).

стадия синтеза (взаимодействие между соединениями I и II) катализируется однохлористой медью:

Синтез линолевой кислоты, осуществленный Валборским (1951), заключается в следующем. 1,9-Декадиин V реагирует с тиоуксусной кислотой (1 *моль*), в результате чего образуется енолтиоацетат VI, который при обработке ацетатом гидроксиламина дает оксим VII (т. пл. 80 °С). Взаимодействие оксима VII с этиленгликолем в присутствии кислотного катализатора приводит к образованию ацеталя VIII, который при действии этилмагнийбромида превращается в магнийорганическое производное IX. Последнее конденсируется в присутствии однобромистой меди как катализатора с 2-октинилбромидом I. Образующийся ацеталь X расщепляют до альдегида XI в присутствии иодной кислоты, которая разрушает образующийся этиленгликоль и способствует более полному протеканию гидролиза. При дальнейшем окислении альдегида XI получается дииновая кислота IV (промежуточный продукт в описанном выше синтезе линолевой кислоты):

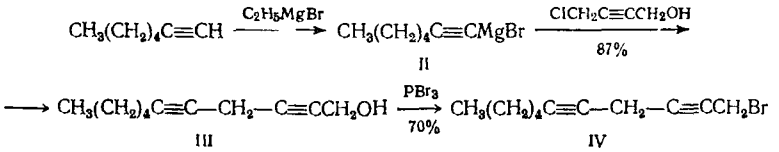


[Принципиально новый путь синтеза линолевой кислоты основан на стереоспецифической модификации реакции Виттига (см. т. I; 13.20), разработанной М. М. Шемякиным и Л. Д. Бергельсоном (1962):

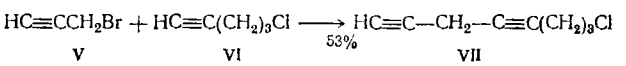


—*Прим. ред.*]

Разработка химического синтеза арахидоновой кислоты является чрезвычайно важной проблемой, поскольку выделение этой кислоты из коры надпочечников представляет значительные трудности, а растительных источников арахидоновой кислоты пока не обнаружено. Недавно были описаны три синтеза арахидоновой кислоты, имеющих практическое значение. В методе Генслера исходным соединением является гептин-1 (I). Обработкой его этилмагнийбромидом получают магнийорганическое производное II, которое при конденсации в молярном соотношении 2 : 1 с 4-хлорбутин-2-олом-1 образует непредельный спирт III. Эту и все последующие реакции проводят в тетрагидрофуране при комнатной температуре в присутствии каталитических количеств однохлористой меди. Непредельный спирт III превращают в соответствующий бромид IV, представляющий собой основу фрагмента синтезируемой молекулы арахидоновой кислоты с метильного конца молекулы.



Второй фрагмент с карбоксильного конца молекулы получают при взаимодействии 3-бромпропина V с 5-хлорпентином VI:



Конденсация бромида IV с октадиином VII приводит к образованию C_{19}-хлорида VIII. Последний избирательно гидрируют (катализатор Линдлара) до соединения IX, превращают в магнийорганическое производное, обрабатывают двуокисью углерода и наконец метилируют. В итоге получают метиловый эфир арахидоновой кислоты X. Сум-

марный выход метилового эфира арахидоновой кислоты при синтезе этими двумя путями составляет 16 и 14%:

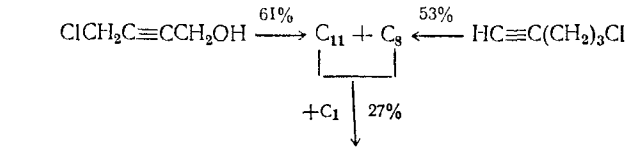
$$\text{IV} + \text{VII} \xrightarrow[65\%]{} \underset{\text{VIII}}{CH_3(CH_2)_4-(C{\equiv}CCH_2)_4-(CH_2)_2Cl} \xrightarrow[80\%]{H_2}$$

$$\longrightarrow \underset{\text{IX}}{CH_3(CH_2)_4-(CH{=}CHCH_2)_4-(CH_2)_2Cl} \xrightarrow[52\%]{Mg;\ CO_2;\ CH_2N_2}$$

$$\longrightarrow CH_3(CH_2)_4-(\overset{H}{C}{=}\overset{H}{C}CH_2)_4-(CH_2)_2COOCH_3$$

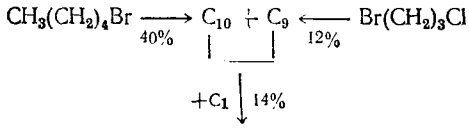
X

Рассмотренный путь синтеза может быть представлен в общем виде следующей схемой:



метиловый эфир арахидоновой кислоты

Рахлин и сотрудники синтезировали метиловый эфир арахидоновой кислоты, применив аналогичные реакции, но по несколько иной схеме:



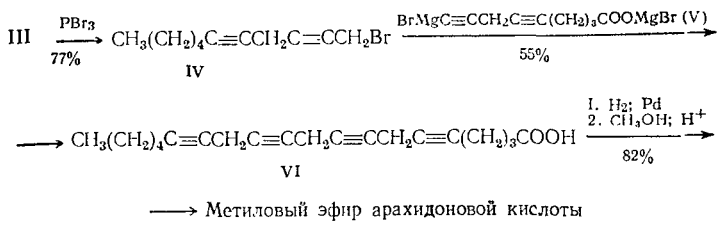
метиловый эфир арахидоновой кислоты

В третьем методе синтеза, разработанном Осбондом, использован путь, принципиально применимый также для получения линоленовой и γ-линоленовой кислот, а также обсуждаемой арахидоновой кислоты. Первая стадия синтеза заключается в получении спирта III при взаимодействии 1-бромоктина-2 (I) с димагнийпроизводным пропаргилового спирта II. Реакцию проводят в тетрагидрофуране в присутствии однохлористой меди. Такой путь дает лучшие результаты, чем взаимодействие пропаргилового спирта с дигидропираном с последующим добавлением этилмагнийбромида, в результате чего получается соединение, которое может быть использовано для конденсации с соединением I.

$$\underset{\text{I}}{CH_3(CH_2)_4C{\equiv}CCH_2Br} + \underset{\text{II}}{BrMgC{\equiv}CCH_2OMgBr} \xrightarrow[77\%]{Cu_2Cl_2}$$

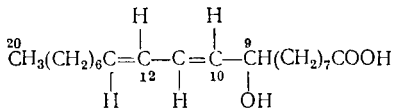
$$\longrightarrow \underset{\text{III}}{CH_3(CH_2)_4C{\equiv}CCH_2C{\equiv}CCH_2OH}$$

Непредельный спирт III превращают в соответствующий бромид IV и последний конденсируют с димагнийорганическим производным V, полученным из нонандиин-5,8-овой кислоты. Конденсацию проводят в тетрагидрофуране при 20 °С в присутствии цианистой меди как катализатора. Образующуюся тетраиновую кислоту VI (т. пл. 82 °С) подвергают селективному гидрогенолизу (катализатор Линдлара) и после этерификации получают метиловый эфир арахидоновой кислоты:



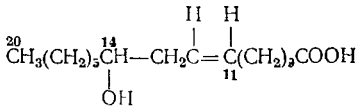
Общий выход составляет 27%. Нонадиин-5,8-овая кислота была получена с выходом 60% взаимодействием пропаргилбромида с гексин-5-овой кислотой. Данный синтез метилового эфира арахидоновой кислоты был опубликован раньше других (1959) и, по мнению Рахлина, он «имеет и наибольшее промышленное значение, поскольку промежуточный продукт C_{20}-тетраиновая кислота VI является твердым, довольно устойчивым соединением».

30.3а Природные олефиновые оксикислоты.—При изыскании новых источников получения промышленных растительных масел Ч. Смит мл. и сотрудники (1960) нашли, что диморфеколевая кислота — главная составная часть фракции жирных кислот из *Dimorphotheca aurantiaca* является диеновой кислотой с аллильной ОН-группой (9-окси-*транс*-эйкозадиен-10,12-овая кислота):



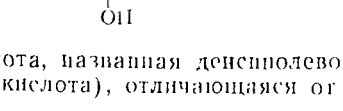
Поскольку эта кислота при кипячении с уксусной кислотой дегидратируется в сопряженную триеновую кислоту, то масло, в состав которого она входит, может быть использовано для получения высыхающих масел (см. 30.6).

Теми же исследователями было установлено (1961), что лескверелевая кислота — главная оксикислота в составе масла семян *Lesquerella lasiocarpa* имеет строение (+)-14-окси-*цис*-эйкозен-11-овой кислоты:



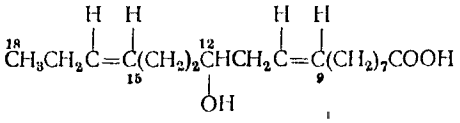
Часть углеродной цепи этой кислоты именно та, что расположена между двойной связью и карбоксильной группой, имеет на два метиленовых звена больше, чем рицинолевая кислота.

Масло семян *Lesquerella densipila*, по данным Смита с сотрудниками (1962), содержит в качестве главных кислотных компонентов две 12-окси-C_{18} кислоты. Одна из них — известная рицинолевая кислота с одной *цис*-двойной связью (12-окси-*цис*-октадецен-9-овая кислота)



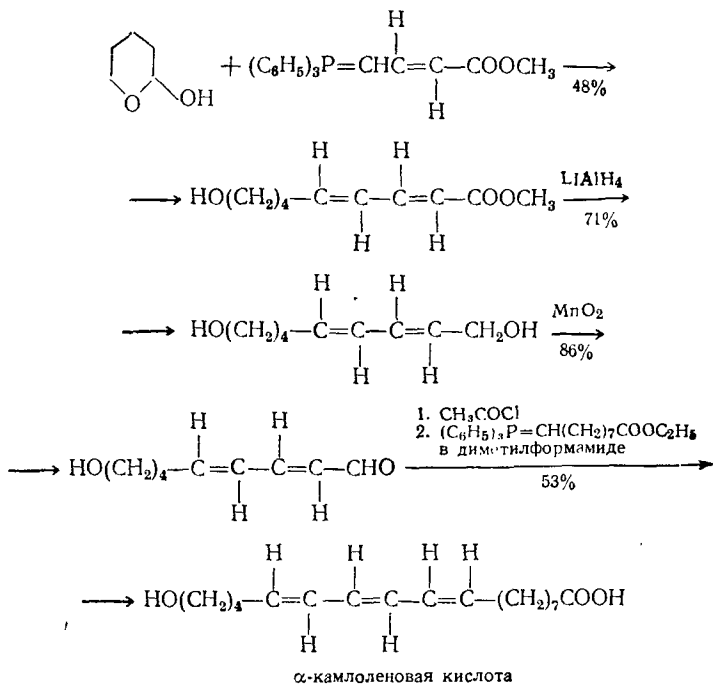
и другая, новая кислота, названная денсинолевой (12-окси-*цис*-*цис*-октадекадиен-9,15-овая кислота), отличающаяся от рицинолевой тем, что

в ее формуле имеется еще одна *цис*-двойная связь:



Чизхолм и Холлинкс (1960) выделили из масла *Trapogon porrifolius* две кислоты, идентифицированные ими как *цис-транс-*, или транс-цис-формы 9-оксиоктадекадиен-10, 12-овой кислоты (ср. диморфеколевую кислоту) и 13-оксиоктадекадиен-9,11-овой кислоты.

*[Единственным известным представителем триеновых оксикислот является α-камлоленовая кислота (см. схему), выделенная из семян растений семейства *Euphorbiaceae* (Элерс, 1954; Кромби, 1951). Полный синтез этой кислоты осуществлен с помощью стереоспецифической реакции карбонилолефинирования (см. том I; 13.20), исходя из 2-окситетрагидропирана (Л. Д. Бергельсон, 1963):

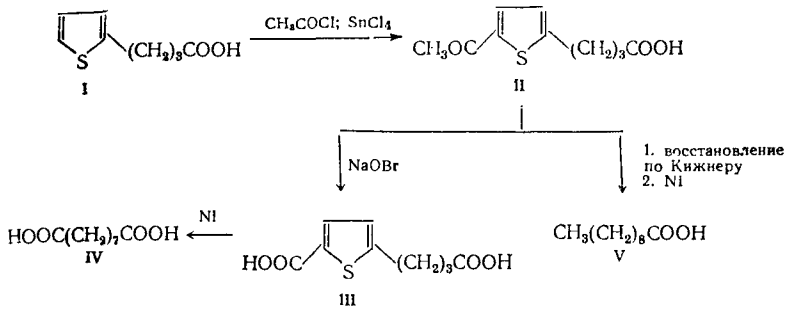


α-камлоленовая кислота

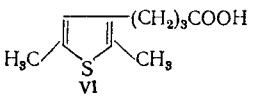
—*Прим. ред.*]*

30.36 Синтез жирных кислот через производные тиофена. В 1954 г. Бэджер и Быу Хой независимо друг от друга предложили новый ныне широко применяемый метод синтеза одно- и двухосновных кислот. В одном из вариантов этого метода тиенил-2-γ-масляную кислоту I (полученную сукцинилированием тиофена с последующим восстановлением кетонной группы) ацетилируют (в виде эфира) в положение 5 гетероциклического кольца, восстанавливают по Кижнеру и десульфированием над никелем Ренея превращают в каприновую кислоту V. Высшие гомологи можно получать ацилированием I соответствующими хлорангидридами карбоновых кислот.

Ацетилированную кислоту II можно также окислить до дикарбоновой кислоты III, из которой далее при десульфировании образуется азелаиновая кислота IV (см. схему).

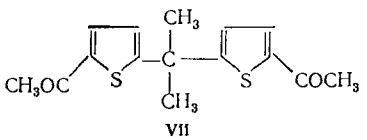


Получаемая сукцинилированием 2,5-диметилтиофена кислота VI

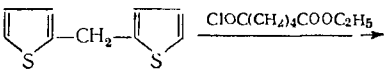


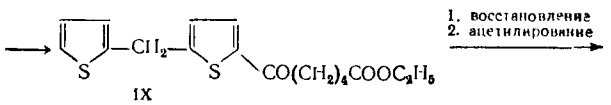
путем последовательного восстановления и десульфирования может быть превращена в 5-этилкаприловую кислоту.

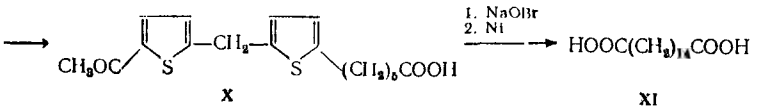
2,2-Ди-(тиенил-2′)-пропан, полученный конденсацией тиофена с ацетоном, дает при ацилировании дикетон VII



который после окисления гипобромитом и десульфирования превращается в 6,6-диметилундекандиовую кислоту. Используя ди-(тиенил-2′)-метан VIII, полученный взаимодействием тиофена с метилалем в уксусной кислоте в присутствии серной кислоты, синтезируют высшие дикарбоиовые кислоты (C_{11}—C_{22}). Так, диацетилированием VIII с последующим окислением и десульфированием получают ундекан-1,11-диовую кислоту. Ацилирование ди-(тиенил-2′)-метана VIII хлорангидридом ω-карбэтокси-*н*-валериановой кислоты, последующее восстановление по Кижнеру, ацетилирование, окисление гипобромитом и десульфирование приводят к образованию тапсиевой кислоты XI:







Общий характер тиофенового метода иллюстрируют синтезы дигидрогиднокарповой, дигидрохаульмугровой кислот и циклогексилпроизводного $C_6H_{11}(CH_2)_{10}COOH$. С помощью этого общего метода Миллер (1959, 1961) синтезировал ряд 10-оксикислот с длинной цепью. Например, кислота $н$-$C_7H_{15}(CH_2)_4CH(OH)(CH_2)_8COOH$ была получена последовательно конденсацией 2-$н$-гептилтиофена с хлорангидридом 9-карбэтоксипеларгоновой кислоты, восстановлением кетогруппы боргидридом натрия, гидролизом и десульфированием. Использование тиофена для наращивания углеродной цепи в синтезах разветвленных кислот описано Мак-Ги (1962).

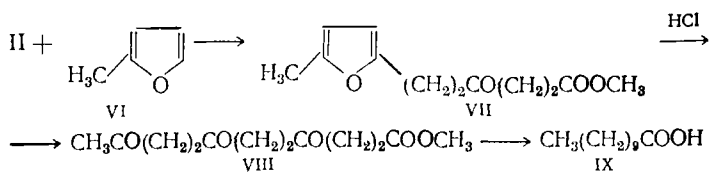
30.3в Синтез жирных кислот через винилкетоны. — Бухта с сотрудниками (1958—1962) разработали общий метод синтеза жирных кислот, в котором ключевым соединением является винил-(ω-карбметоксиалкил)-кетон, например кетон II, полученный по реакции Фриделя — Крафтса из хлорангидрида полуэфира двухосновной кислоты I и этилена с последующим дегидрогалоидированием:

$$\underset{\text{I}}{CH_3OOCCH_2CH_2COCl} + CH_2{=}CH_2 \xrightarrow{AlCl_3} \underset{\text{II}}{CH_3OOC(CH_2)_2COCH{=}CH_2}$$

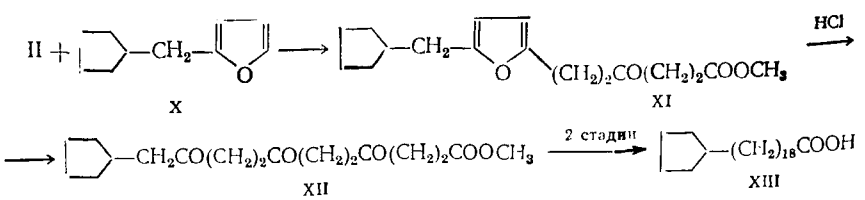
Присоединением диэтилового эфира фенилмалоновой кислоты III к винилкетону II в присутствии основания (реакции Михаэля) с последующим гидролизом и декарбоксилированием получают кетодикарбоновую кислоту IV, которую затем восстанавливают по Кижнеру в α-фенилпробковую кислоту V:

$$II + \underset{\text{III}}{C_6H_5CH(COOC_2H_5)_2} \xrightarrow{\text{2 стадии}} \underset{\text{IV}}{HOOC(CH_2)_2CO(CH_2)_2C_6H_5CHCOOH} \xrightarrow{\text{восстановление}} \underset{\text{V}}{HOOC(CH_2)_5C_6H_5CHCOOH}$$

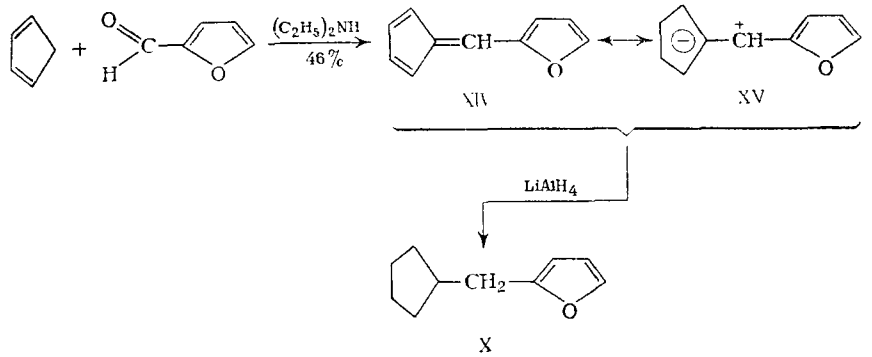
При взаимодействии 2-метилфурана VI (сильван, образующийся при сухой перегонке некоторых пород древесины) с кетоном II получается дизамещенный фуран VII, который при кислотном гидролизе превращается в трикетокислоту VIII и далее в ундециловую кислоту IX:



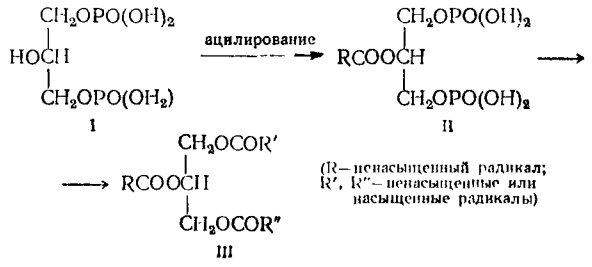
Аналогично проводится и синтез дигидрогиднокарповой кислоты XIII, исходя из 2-(циклопентилметил)-фурана X:



Трикетоэфир XII восстанавливают через трис-этилентиокеталь. Шмидт разработал (1957—1958) новый способ получения 2-(циклопентилметил)-фурана X. Конденсацией фурфурола с циклопентадиеном в метиловом спирте в присутствии каталитических количеств диметиламина был получен 6-(фурил-2′)-фульвен XIV, карминово-красное вещество с т. пл. около 40 °С, которое было восстановлено алюмогидридом лития до 2-(циклопентилметил)-фурана X:



30.3г Распределение жирных кислот в природных глицеридах растительного происхождения. — Благодаря двум недавно сделанным открытиям наши представления о жирных кислотах природных глицеридов значительно расширились. Речь идет о разделении природных глицеридов с помощью метода противоточного распределения (Даттон, Шолфилд и сотрудники, 1956) и об использовании панкреатической липазы, которая предпочтительно гидролизует ацильные группы, присоединенные к двум первичным гидроксилам глицерина, но не затрагивает 2-моноглицерид (Маттсон, Сейвери, Таттини, 1956—1958). На основании анализа многочисленных опытных данных Ганстон вывел следующие общие положения. При биосинтезе глицеридов прежде всего ацилируется (преимущественно ненасыщенными C_{18}-кислотами) вторичная гидроксильная группа глицерина при C_2. После этого ацилируются и первичные гидроксильные группы при C_1 и C_3, причем в реакциях могут принимать участие все другие жирные кислоты, в том числе и некоторые ненасыщенные C_{18}-кислоты, непригодные для ацилирования гидроксильной группы при C_2. В пределах этих ограничений распределение ацильных групп для каждого углеродного атома глицерина носит статистический характер. Биосинтез, по-видимому, включает блокировку обоих первичных гидроксилов фосфатными группами (соединение I) или циклическим фосфатом, затем следует ацилирование гидроксила при C_2 ненасыщенными жирными кислотами и последующее дефосфорилирование и ацилирование до триглицеридов III:



30.4 **Воски.** — Воски отличаются от жиров тем, что вместо глицерина в их состав входят стерин или высшие алифатические спирты с четным числом углеродных атомов, начиная с C_{16} и кончая C_{36}. Жирные кислоты восков также имеют четное число углеродных атомов от C_{24} до C_{36}. Церотиновая кислота (лат. cera — воск), составная часть многих восков, является смесью C_{24}, C_{26} и C_{28} кислот. Растительные воски содержат также парафиновые углеводороды. Кроме того, из восков было выделено несколько кетонов и первичных кетоспиртов, например, пальмитон $CH_3(CH_2)_{14}CO(CH_2)_{14}CH_3$ и 10-оксипальмитон $CH_3(CH_2)_{14}CO(CH_2)_5CHOH(CH_2)_8CH_3$ сандалового дерева.

Выделение индивидуальных спиртов из воска связано с очень большими трудностями. Чибнолл показал, что некоторые спирты, описанные в литературе как индивидуальные, в действительности являются смесью гомологов с четным числом атомов углерода. Очень редко в воске содержится только один спирт; в этом случае возможно выделение его в чистом виде.

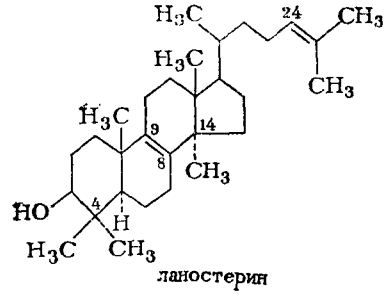
Некоторые идентифицированные спирты, входящие в состав восков, приведены в табл. 37.

Таблица 37

Спиртовые компоненты восков

Спирт	Источник выделения	Формула	Т. пл. °С
Цетиловый	Сперма кита, бурого дельфина	$CH_3—(CH_2)_{14}—CH_2OH$	49,3
н-Генсакозиловый (цериловый)	Кормовая трава	$CH_3—(CH_2)_{24}—CH_2OH$	79,5
н-Октакозиловый	Пшеница	$CH_3—(CH_2)_{26}—CH_2OH$	83,4
н-Триаконтиловый	Листья люцерны	$CH_3—(CH_2)_{28}—CH_2OH$	86,5
Кокцериловый	Кошениль	$CH_3—(CH_2)_{18}—CO(CH_2)_{13}—CH_2OH$	100,5
Олеиловый	Сперма кита, бурого дельфина	$CH_3—(CH_2)_7—CH=CH—(CH_2)_7—CH_2OH$	2

30.5 **Дегра (жир шерсти).** — Дегра содержит небольшое количество свободных кислот (11%); главными ее составляющими являются сложные эфиры холестерина, ланостерина и еще трех C_{30}-

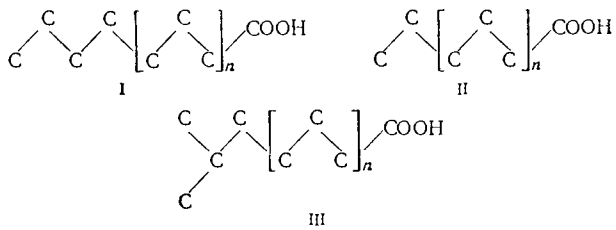


ланостерин

спиртов, которые, как и ланостерин, представляют собой 4,4,14-α-триметилстерины.

Вейткемп[1] (1945) выделил и охарактеризовал 32 кислоты, содержащиеся в дегра в связанном виде. Сложные эфиры были им отделены от свободных кислот и омылены; метиловые эфиры образовавшихся кислот подвергались разделению путем фракционной перегонки в вакууме при 2 *мм рт. ст.* на колонке эффективностью 100 теоретических тарелок. Разделение бинарных смесей достигалось перегонкой их с большим количеством носителя, в качестве которого использовалось вазелиновое масло с постоянной температурой кипения. Выделенные в индивидуальном состоянии сложные эфиры омылялись, все образующиеся кислоты подвергались анализу и устанавливалось строение неизвестных ранее кислот. Полученные таким образом кислоты были подразделены на четыре группы: девять кислот нормального строения с четным числом атомов углерода от C_{10} до C_{20}; оптически активные C_{14}- и C_{18}-α-оксикислоты общей формулы $CH_3(CH_2)_nCH(OH)COOH$; десять кислот изо-строения, $(CH_3)_2CH(CH_2)_nCOOH$ от C_{10} до C_{28}; одиннадцать правовращающих разветвленных кислот с нечетным числом углеродных атомов от C_9 до C_{27}, а также C_{31} общей формулы $CH_3CH_2CH(CH_3)(CH_2)_nCOOH$. Для сравнения в распоряжении Вейткемпа имелся лишь один образец синтетической кислоты изо-строения. Строение остальных кислот изо-ряда Вейткемп вывел на основании анализа кривых затвердевания бинарных смесей кислот нормального и изо-строения.

Наличие двух эвтектических точек на диаграмме затвердевания смеси 1 : 1 природных кислот I и II, содержащих четное число атомов углерода, указывает, по-видимому, на образование межмолекулярного комплексного соединения, что является следствием структурного подобия кислот I и II. На диаграмме затвердевания смеси кислот нормального строения I и изостроения III будут иметься две эвтектические точки только в том случае, если углеродная цепь неразветвленной части изо-кислоты подобна углеродной цепи кислоты нормального строения:



I II III

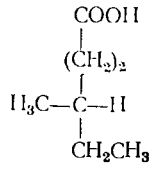
Структуры кислот, выведенные на основании анализа диаграмм затвердевания, впоследствии были подтверждены встречным синтезом.

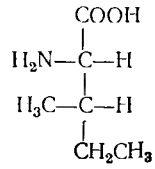
Кислотами антеизо-ряда называются кислоты изо-строения, отличающиеся наличием концевой *втор*-бутильной группировки вместо изопропильной. Анализ диаграмм затвердевания бинарных смесей позволил установить место разветвления в цепи антензо-кислот, а наличие оптической активности у этих кислот исключало единственную альтернативную структуру с концевой *трет*-бутильной группировкой. Позднее строение этих соединений было подтверждено рентгеноструктурным анализом и встречным синтезом.

Малое правое вращение этих кислот и постоянная величина их молекулярного вращения коррелировались со свойствами изолейцина,

[1] Альфред В. Вейткемп; родился в 1909 г. в Никкерсоне (штат Небраска, США); доктор философии университета в Небраске (ученик Гамильтона).

что указывало на принадлежность антеизо-кислот к *L*-ряду (Кромби, 1950):





изолейцин

30.6 Высыхающие масла. — Некоторые жирные масла обладают способностью образовывать на воздухе сухие, эластичные и прочные пленки. В США ежегодно потребляется 350—400 тыс. *т* высыхающих масел, главным образом для приготовления лаков и красок. Клеенку изготовляют нанесением нескольких слоев краски, содержащей льняное масло, на парусину. Для изготовления линолеума пробковые опилки цементируют загустевшим льняным маслом и канифолью.

Наиболее употребительные высыхающие масла приведены в табл. 38; первые три известны как полувысыхающие масла и ограниченно применяются для защитных покрытий.

Таблица 38

Высыхающие масла

(по данным фирмы «Вернер Г. Смит»)

Масло	Иодное число	Титр °С	Жирные кислоты, %						
			пальмитиновая	стеариновая	олеиновая	линолевая	линоленовая	ликановая	элеостеариновая
Хлопковое	103—111	32—38	21,0	2,0	33,0	43,5	—	—	—
Кукурузное	117—130	18—20	7,5	3,5	46,3	42,0	—	—	—
Соевое*	124—133	20—21	6,5	4,2	33,6	52,6	2,3	—	—
Ойтисиковое*	139—155	44—47	5,0	5,0	5,9	10,0	—	74,1	—
Тунговое	160—180	37—38	4,0	1,5	15,0	—	—	—	79,5
Льняное	170—185	19—21	5,0	3,5	5,0	61,5	25,0	—	—
Перилловое	180—206	12—17	7,5	—	8,0	38,0	46,5	—	—

* Содержит следы арахиновой и лигноцериновой кислот.

Основной характерной чертой высыхающих масел является высокое содержание непредельных жирных кислот. Хотя льняное и перилловое масла имеют высокое иодное число, они содержат кислоты с изолированными двойными связями и поэтому не высыхают так быстро, как ойтисиковое и тунговое масла, в состав которых входят кислоты с сопряженными двойными связями:

$$CH_3(CH_2)_3CH=\overset{13}{C}HCH=\overset{11}{C}HCH=\overset{9}{C}H(CH_2)_7COOH$$

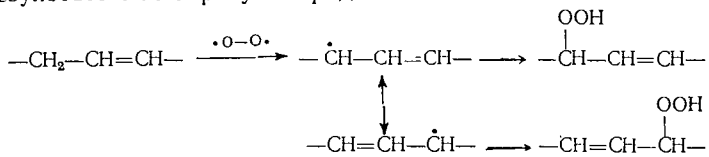
элеостеариновая кислота (тунговое масло)

$$CH_3(CH_2)_3CH=\overset{13}{C}HCH=\overset{11}{C}HCH=\overset{9}{C}H(CH_2)_4COCH_2CH_2COOH$$

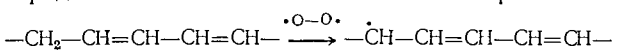
ликановая кислота (ойтисиковое масло)

Процесс высыхания масел заключается в окислительной полимеризации. Все ненасыщенные жирные кислоты и их глицериды окисля-

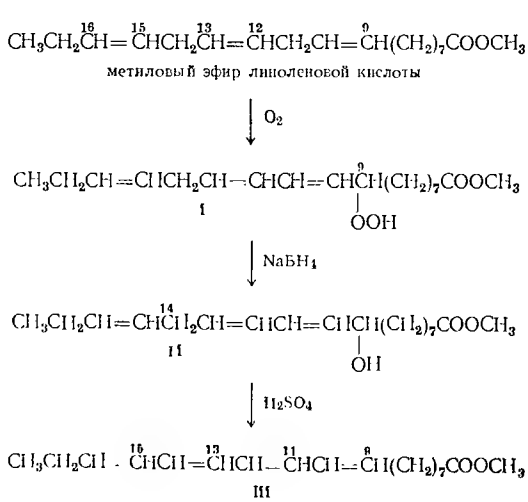
ются на воздухе, причем *цис*-изомеры более чувствительны к окислению, чем *транс*-изомеры. По-видимому, процесс окисления представляет собой цепную реакцию (см. том I; 4.16), приводящую к неустойчивой гидроперекиси, которая разлагается с образованием кето- и оксикетокислот. Кислоты с изолированными двойными связями атакуются радикалом ·O—O· либо в аллильное положение, либо по двойной связи, в результате чего образуется радикал.



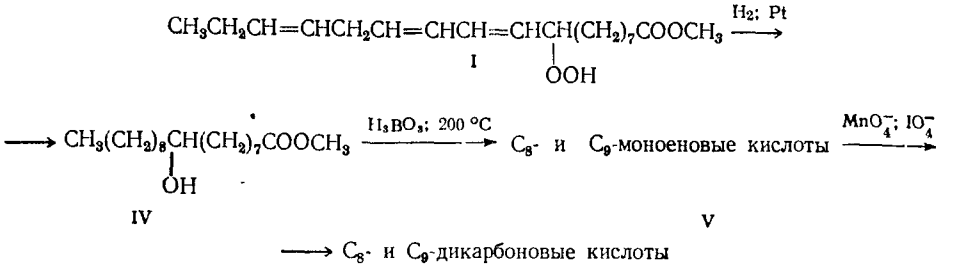
Сопряженные системы окисляются значительно легче, так как образующиеся радикалы стабилизованы за счет сопряжения:



При детальном исследовании процесса аутоокисления метилового эфира линоленовой кислоты, протекающего при 37 °C (Френкель 1961), была выделена с помощью распределительной хроматографии и противоточного распределения относительно чистая фракция гидроперекиси эфира. Как было показано, данная фракция содержит четыре изомерные гидроперекиси, каждая из которых имеет в молекуле три двойные связи, в том числе две сопряженные преимущественно с *цис-транс*-конфигурацией заместителей. Один из изомеров является 9-гидроперекисью (ее строение изображено формулой I), три остальных (их формулы не приведены) представляют собой 12-, 13- и 16-гидроперекисные производные. Смесь гидроперекисей была охарактеризована путем восстановления их боргидридом натрия до соответствующих эфиров ненасыщенных оксикислот, при дегидратации которых, например эфира II, получается в виде эфира лишь одна тетраеновая кислота III с полностью сопряженными двойными связями. Интересно, что дегидратация кислоты II протекает с элиминированием протона от метиленовой группы C_{14}, активированной двумя группировками CH=CH:



При каталитическом гидрировании перекисной фракции получалась смесь метиловых эфиров оксистеариновых кислот, например IV. Эфиры оксикислот были дегидратированы над борной кислотой до смеси эфиров моноеновых кислот (например, V), которые после омыления, окислительного расщепления перманганатом и периодатом и удаления низкомолекулярных одноосновных кислот перегонкой с паром приводили к образованию смеси дикарбоновых кислот:



Результирующую смесь анализировали с помощью распределительной и газожидкостной хроматографии. Идентификация C_8- и C_9-дикарбоновых кислот позволила установить положение гидроксила в оксиэфирах II, а следовательно, и положение группы ООН в исходной гидроперекиси I.

Свежее (необработанное) льняное масло высыхает довольно медленно. О применении быстровысыхающего «вареного» масла (олифы) было известно еще во II веке нашей эры. Его получали нагреванием льняного масла с сиккативом — окисью свинца. Однако такое масло загрязнено суспендированными нерастворимыми в нем солями свинца; в настоящее время вместо окиси свинца в качестве сиккативов применяют растворимые кобальтовые, марганцевые и свинцовые соли линолевой, смоляных или нафтеновых кислот. Металл является активным началом сиккатива, причем одна часть кобальта эквивалентна по активности восьми частям марганца или сорока частям свинца. Сиккативы можно вводить при температурах, не вызывающих термического разложения масел. Нагревание масел приводит к химическим изменениям; прогретые масла обладают значительно большей вязкостью, чем свежие, и в конце концов при продолжительном нагревании превращаются в гель. Загустевание достигается также продуванием через масло (к которому добавлен сиккатив) воздуха при 120 °С («продутые масла»). Наконец, полимеризация масел достигается нагреванием без доступа воздуха и в отсутствие сиккативов.

30.7 **Мыла.** — Наиболее широко используемые мыла представляют собой натриевые соли жирных кислот. Для специальных целей (кремы для бритья, жидкое мыло) применяются и калиевые мыла — более мягкие и более растворимые. При производстве мыла природные и гидрогенизованные жиры обычно омыляют едким натром, взятым в небольшом избытке к теоретическому количеству. Омыление проводят в открытом котле, имеющем на дне закрытые змеевики для нагревания глухим паром и перфорированные змеевики для нагревания острым паром; острый пар пропускается с такой скоростью, чтобы все время происходило перемешивание и кипение массы. По окончании реакции добавляют соль для осаждения плотного коагулята мыла. Водный слой, содержащий глицерин («сладкие воды»), отделяют и упаривают. Глицерин очищают перегонкой в вакууме.

Процесс омыления жиров, известный под названием противоточного гидролиза (Иттнер), основан на том, что под давлением и при повышенной температуре в жирах растворяется довольно значительное количество воды. В реакционный сосуд сверху поступает горячая вода, а снизу жир. Свободные кислоты собираются на поверхности реакционной массы и выводятся из сосуда через отверстие, расположенное в его верхней части; образующийся глицерин непрерывно выводится из сосуда вместе с водой через отверстие у дна. В этих условиях гидролиз жиров протекает практически полностью и с большой скоростью даже в отсутствие катализатора. Получаемые кислоты превращают в мыла обработкой кальцинированной содой, которая примерно вдвое дешевле едкого натра. Сырые мыла содержат также глицерин, щелочь и соль. Загрязнения удаляют, нагревая неочищенные мыла с таким количеством воды, которое достаточно для образования гомогенного раствора, с последующим высаливанием. Операцию повторяют несколько раз. Таким путем удаляют глицерин. Затем мыло кипятят с достаточным количеством воды до образования однородной смеси, которая при стоянии расслаивается на гомогенный верхний слой «ядрового» мыла и нижний разбавленный слой, содержащий почти всю соль и избыток щелочи. Ядровое мыло содержит 69—70% мыла, 0,2—0,5% соли и около 30% воды. Некоторое количество ядрового мыла поступает в продажу без дополнительной обработки после добавки отдушек или красящих веществ.

При производстве мыла для хозяйственных нужд добавляют песок, карбонат натрия и инертные наполнители, при получении лечебного мыла — крезол или другие антисептики. Туалетное мыло получают из ядрового. Для этого последнее высушивают до содержания мыла 85—90%, затем размалывают его с отдушивающими добавками, прессуют в бруски, разрезают и формуют в брикеты. Прозрачное мыло изготовляют путем растворения частично высушенного мыла в спирте. Плотность обычного мыла около 1,05 $г/см^3$, но при продувании воздуха в горячее расплавленное ядровое мыло плотность мыла может быть снижена до 0,8—0,9 (плавающее мыло). В более новом процессе воздух продувают через стружки высушенного мыла при повышенной температуре, затем мыло прессуют.

Говяжий или бараний жиры являются наиболее важными исходными материалами в производстве мыла. Мыло, изготовленное из этих жиров, обладает отличными пенообразующим и умягчающим воду свойствами, однако для его использования требуется горячая вода, поскольку говяжий или бараний жир содержит в основном кислоты C_{16} и C_{18}, натриевые соли которых плохо растворимы в холодной воде. Ореховые масла, масло кокосового ореха, масло бабассу, пальмоядровое масло широко применяются как добавки к жиру при приготовлении мыла; они отличаются высоким содержанием кислот C_{12} и C_{14}. Образующиеся из этих масел мыла легкорастворимы в воде. Высоконенасыщенные жиры нельзя использовать для производства мыл, так как они легко окисляются.

Моющая способность — чрезвычайно сложное явление. Одним из важных факторов, обусловливающих это явление, является ориентация молекул. Ленгмюр (1916—1917) показал, что капля масла, помещенная на чистую поверхность воды, быстро растекается до тех пор, пока не покроет определенную поверхность, после чего растекание прекращается. Эквивалентные количества гомологов жирных кислот от пальмитиновой до церотиновой покрывают при растекании одинаковую площадь, хотя толщина пленки увеличивается с удлинением углеродной

цепи кислоты. Эти пленки представляют собой мономолекулярные слои, в которых группы COONa обращены к воде, а углеводородные остатки направлены в сторону от воды. Подобным свойством обладают все соединения, содержащие одновременно гидрофобную и гидрофильную группировки, причем эффект каждой из них должен быть определенным образом сбалансирован, поскольку в противном случае молекула будет находиться преимущественно в одной фазе. Лангмюр нашел, что рицинолевая кислота на поверхности воды всегда распростерта по поверхности, что объясняется наличием в центре молекулы этой кислоты второй гидрофильной группы. Натриевая соль рицинолевой кислоты является плохим моющим веществом. Возможно построение таких пленок, в которых мономолекулярные слои наложены друг на друга, причем одинаковые группировки молекул обращены друг к другу (Лангмюр и Блоджет). Если карбоксильные группы в последнем слое направлены наружу, то поверхность может смачиваться водой, если же снаружи оказываются углеводородные остатки, то смачивания не происходит. Наиболее характерным свойством растворов мыл является понижение поверхностного натяжения (система жидкость — газ) или межфазного натяжения (система жидкость — жидкость). Поверхностное натяжение чистой воды равно 73 *дн/см,* растворов олеата или линолеата натрия — около 25 *дн/см,* лаурата, миристината и пальмитата натрия — от 25 до 30 *дн/см.*

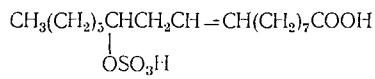
Вещества, которые понижают поверхностное или межфазовое натяжение, известны под названием поверхностно-активных соединений. Все они содержат гидрофильную и гидрофобную группировки преимущественно в противоположных концах молекулы, которая может представлять собой длинную цепь (как в мылах) или сложную циклическую систему.

Хорошей моющей способностью обладают прежде всего лаураты и миристинаты, часто применяемые в производстве мыл, пенящихся даже в морской воде, так как они имеют бо́льшую растворимость в солевых растворах, чем мыла высших кислот. Мыла из жирных кислот выше C_{22} непригодны в качестве моющих средств, так как они практически нерастворимы в воде при комнатной температуре. В общем случае отмывка (стирка) состоит в удалении с поверхности ткани масла, жира или твердых частиц, диспергированных в масле. Как показали микрофотографические исследования, первоначальной стадией этого процесса является вытеснение масла с поверхности волокон мыльным раствором (смачивающее действие) с образованием больших глобул, которые могут быть отделены от ткани при вибрации и, наконец, диспергированы (эмульгированы) в водном растворе. Эмульсии состоят из мельчайших капелек одной жидкости, диспергированной в другой, не смешивающейся с первой. Эти частицы не соединяются друг с другом благодаря защитному действию пленки эмульгатора. Стабилизующее действие эмульгатора коррелируется с его поверхностной активностью; оно наблюдается у мыл и других полярно-неполярных соединений. Эмульгаторы почти всегда растворимы в диспергирующей (внешней) фазе, но нерастворимы в диспергированной жидкости, и, таким образом, мыла обнаруживают моющее действие только тогда, когда они находятся в растворе.

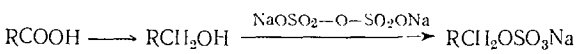
Пена также подобна эмульсиям, различие здесь состоит в том, что в жидкости диспергирован газ, а не жидкость. Как и в случае эмульсий жидкость—жидкость, пена также стабилизована поверхностно-активными соединениями, которые понижают поверхностное натяжение на границе раздела фаз газ—жидкость.

30.8 Синтетические поверхностно-активные соединения. — Мыла до сих пор являются наиболее широко применяемыми моющими веществами, однако их использование имеет определенные ограничения: мыла неустойчивы в кислых растворах, многие соли жирных кислот нерастворимы в воде. В жесткой воде, которая содержит ионы кальция и магния, в результате обменной реакции образуются нерастворимые мыла. Этот процесс может быть предотвращен добавлением в воду больших количеств пирофосфата натрия, гексаметафосфата натрия или аналогичных соединений, действие которых состоит, по-видимому, в образовании водорастворимых комплексов с нежелательными ионами металлов.

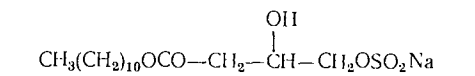
Первые синтетические соединения, обладающие моющим действием, стали известны приблизительно в 1860 г. Это были сульфонированные (в действительности сульфированные) масла, полученные при обработке ненасыщенных масел, главным образом касторового масла, концентрированной серной кислотой. Сульфированное касторовое масло известно под названием ализаринового масла:



Свое название это соединение получило из-за его широкого использования в качестве смачивателя при крашении тканей экстрактами из корней марены, действующим началом которых является ализарин. Мыла из ализаринового масла не являются ценными моющими веществами. К 1930 г. в Германии была введена в употребление группа моющих веществ, представляющих собой сульфаты высших спиртов, полученных путем гидрогенизации жиров:



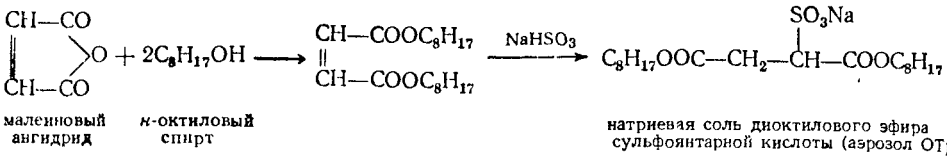
Наиболее ценными оказались соединения, содержащие от 10 до 14 углеродных атомов и получаемые из ореховых масел. Сульфаты высших спиртов более устойчивы в жесткой воде, и так как, в отличие от мыл, они представляют собой соли сильных кислот, то стабильность их в растворах с низкими значениями pH более высока. Прекрасными моющими веществами, не принадлежащими к мылам, являются натриевые соли сульфатов моноглицеридов, например:



монолауратглицеринсульфат, натриевая соль (синтекс М)

Ярко выраженными смачивающими свойствами обладают сульфонаты диэфиров янтарной кислоты. В этом случае полярная группировка, обусловливающая растворимость соединения, расположена близко к центру цепи, как это видно на примере типичного представителя этого класса — аэрозола ОТ (см. ниже). Синтез этих соединений состоит во взаимодействии соответствующего спирта с малеиновым ангидридом с последующим присоединением бисульфита натрия к образовавшемуся малеиновому эфиру. Ниже в качестве примера приведена схема полу-

чения натриевой соли диоктилового эфира сульфоянтарной кислоты (аэрозол ОТ):



Натриевые соли алкиларилсульфонатов типа $RArSO_3Na$ производятся промышленностью в больших количествах и по стоимости конкурируют с мылами, поскольку исходным сырьем для синтеза являются продукты переработки нефти. Керосиновую фракцию нефти подвергают хлорированию, образовавшиеся хлорпроизводные конденсируют с ароматическими углеводородами, и продукты алкилирования подвергают сульфированию в ароматическое ядро.

Моющие вещества типа алкилсульфонатов RSO_3Na получают щелочным омылением сульфонилхлоридов, образующихся при действии двуокиси серы и хлора на углеводороды нефти на свету. Оптимальным моющим действием обладают алкилсульфонаты C_{13}—C_{18}; соединения с более длинной алкильной цепью применяются в текстильной промышленности при отделке тканей.

Стойкость моющих веществ в жесткой воде может быть достигнута путем блокирования карбоксильной группы, в результате чего исключается возможность образования нерастворимых солей. Первым моющим веществом этого типа был игепон А, представляющий собой β-олеилэтансульфонат натрия. Он получался путем этерификации сульфоэтанола-2 (изэтионовой кислоты) олеиновой кислотой с последующей нейтрализацией реакционной смеси:

$$\underset{\text{олеиновая кислота}}{CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7COOH} + \underset{\text{сульфоэтаиол-2}}{HOCH_2CH_2SO_3H} \longrightarrow$$

$$\longrightarrow \underset{\text{игепон А}}{CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7COOCH_2CH_2SO_3Na}$$

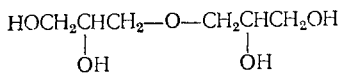
Игепон А неустойчив в щелочной среде, в которой сложноэфирная группа омыляется. Этим недостатком не обладает игепон Т, в котором сложноэфирная группа заменена на амидную:

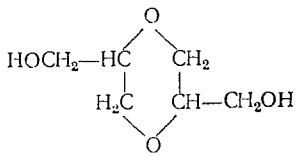
$$\underset{\text{олеиновая кислота}}{CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7COOH} + \underset{\text{N-метилтаурин}}{\overset{CH_3}{\overset{|}{N}}HCH_2CH_2SO_3H} \longrightarrow$$

$$\longrightarrow \underset{\text{игепон Т}}{CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7CO\overset{CH_3}{\overset{|}{N}}CH_2CH_2SO_3Na}$$

В третьем типе поверхностно-активных соединений проблема осаждения нерастворимых мыл в жесткой воде была решена путем введения неионизирующих гидрофильных группировок. Одна из таких группировок создана при частичной этерификации полиглицерина или пентаэритрита $C(CH_2OH)_4$ жирной кислотой. Полиглицерин представ-

ляет собой продукт конденсации нескольких молекул глицерина, приводящей к образованию линейных или циклических эфиров:

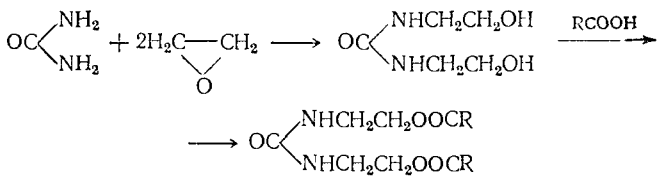




Хорошие моющие вещества могут быть получены при этерификации полиглицерина (соответствующего пентаглицерину) одной молекулой жирной кислоты.

В моностеарате и монолаурате пентаэритрита гидрофильными группировками служат ОН-группы, в данном случае требуется наличие в молекуле моющего вещества нескольких гидроксильных групп, что обусловлено меньшей гидрофильностью гидроксила по сравнению с сульфатной, карбоксильной или сульфонатной группировками (группировки перечислены в порядке уменьшения их гидрофильности). Аналогичные поверхностно-активные вещества — сложные эфиры гликоля — получают при обработке жирной кислоты окисью этилена.

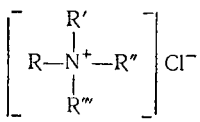
Третья группа неионогенных моющих веществ получается по следующей схеме:



Сложные эфиры редко используются в качестве моющих веществ, чаще они находят применение как смачиватели.

Соли жирных кислот и триэтаноламина, представляющие собой чисто органические мыла, являются прекрасными эмульгаторами и используются при химической чистке тканей, поскольку они хорошо растворимы в органических растворителях.

Интересным типом поверхностно-активных веществ являются инвертные мыла — катионоактивные соединения, названные так потому, что органическая часть в них имеет положительный заряд, в то время как в обычных мылах органическая часть заряжена отрицательно. Это — соединения следующего типа:



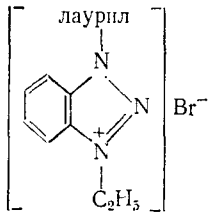
Инвертные мыла не могут реагировать с ионами тяжелых металлов, также заряженными положительно. Эти соединения используют в нейтральных или кислых растворах. Одна алкильная группа в них должна иметь длинную цепь, в то время как остальные могут быть метильными или этильными.

К этой группе мыл близки сапамины, которые получаются из жирной кислоты и несимметричного диалкиламина с последующим алкили-

рованием. Типичный представитель санаминов — производное олеиновой кислоты:

$$[C_{17}H_{33}CONHCH_2CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3]_2\ SO_4^{2-}$$

Инвертные мыла обладают заметной бактерицидной активностью (например, зефиран), хотя их использование ограничено из-за высокой токсичности. Особенно активным оказался бромистый 1-лаурил-3-этилбензотриазолий:



Он подавляет рост некоторых штаммов стафилококков даже при разбавлении 1 : 600 000 (Кун).

30.9 Природные ацетиленовые кислоты. — В 1892 г. Арно[1], исследуя масло семян одного из видов *Picramnia tariri*, произрастающего в Гватемале, нашел, что оно состоит главным образом из глицерида одной-единственной жирной кислоты, которую он назвал тариновой кислотой. В отличие от большинства глицеридов, в том числе и синтетических тристеарина и трипальмитина, тритаририн выпадает из охлажденного эфирного раствора в виде «великолепных кристаллов» (т. пл. 47 °С). Для тариновой кислоты (т. пл. 50,5 °С) Арно установил эмпирическую формулу $C_{18}H_{32}O_2$, описал ее дибром- (т. пл. 32 °С) и тетрабромпроизводные (т. пл. 125 °С) и впоследствии, не торопясь, продолжал изучение структуры этой кислоты. Так как техника каталитического гидрирования в то время была еще неизвестна, Арно, испытав различные способы восстановления, в 1896 г. осуществил этот процесс путем нагревания тариновой кислоты в течение 10 *ч* с иодистоводородной кислотой и красным фосфором в запаянной трубке при 210 °С. Полученный продукт оказался стеариновой кислотой.

Тариновая кислота плавится значительно выше, чем другие известные C_{18}-диеновые кислоты, но она близка по температуре плавления к синтетической стеароловой кислоте (т. пл. 48 °С):

$$CH_3(CH_2)_7C{\equiv}C(CH_2)_7COOH$$

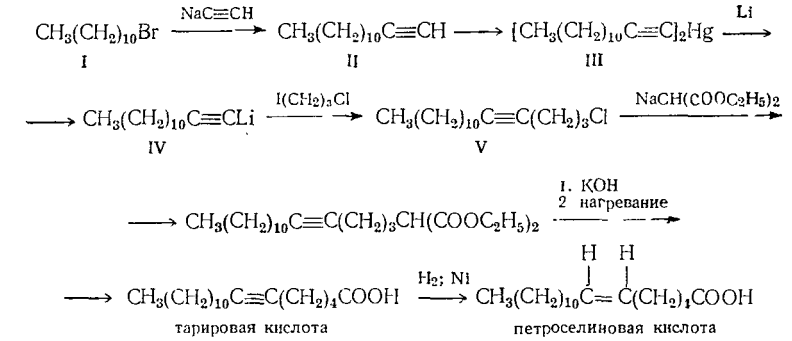
Стеароловая кислота легко получается в настоящее время путем дегидробромирования метилового эфира дибромолеиновой кислоты, протекающего под действием амида натрия в жидком аммиаке (см. том I; 6.4). Так как отсутствие понижения температуры плавления смешанных проб кислот этого типа не является окончательным доказательством их идентичности, Арно сравнил растворимость ряда солей обеих кислот и убедился в том, что кислоты различны. В 1902 г. он опубликовал работу, в которой сообщил, что при окислении тариновой кислоты перманганатом в щелочной среде или азотной кислотой образуются адипиновая и лауриновая кислоты:

$$\underset{\text{тариновая кислота}}{CH_3(CH_2)_{10}C{\equiv}C(CH_2)_4COOH} \longrightarrow \underset{\text{лауриновая кислота}}{CH_3(CH_2)_{10}COOH} + \underset{\text{адипиновая кислота}}{HOOC(CH_2)_4COOH}$$

[1] Альберт Арно (1853—1915); родился в Париже: (ученик Шевреля); работал в Национальном музее естественной истории.

Следовательно, тарировая кислота представляет собой 6,7-ацетиленовый аналог стеариновой кислоты.

Синтез тарировой кислоты был осуществлен Ламбом и Смитом[1] (1952) по следующей схеме. Эфир ундецен-10-овой кислоты (продукт пиролиза касторового масла, см. том I; 8.3) $CH_2=CH(CH_2)_3COOC_2H_5$ гидрировали над никелем Ренея, полученный предельный эфир восстанавливали натрием в этаноле и образовавшийся спирт превращали в соответствующий бромид I. При конденсации бромпроизводного I с ацетиленидом натрия был получен ундецилацетилен II. Попытки получить из последнего литиевое производное прямым методом оказались безуспешными; однако оно было синтезировано через ртутное производное III. Взаимодействием ундецилацетиленида лития IV с 1-хлор-3-иодпропаном (из $ClCH_2CH_2CH_2Cl$ и NaI в ацетоне) был синтезирован соответствующий хлорид V, который при конденсации с натриймалоновым эфиром и последующем омылении и декарбоксилировании давал соединение, идентичное природной тарировой кислоте. Селективное гидрирование натриевой соли этой кислоты в нейтральном водном растворе привело к образованию соответствующей *цис*-этиленовой кислоты, идентичной природной петроселиновой кислоте.



Синтез эритрогеновой кислоты (см. том I; 6.7) является одним из многих примеров окислительной конденсации соединений с концевыми ацетиленовыми группировками, применяемой при синтезе диацетиленовых кислот, родственных природным ацетиленовым углеводородам (см. том I; 6.21).

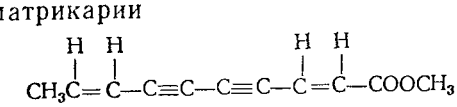
Самой необычной ненасыщенной кислотой является микомицин, оптически активный антибиотик, продуцируемый микроорганизмом *Norcardia acidophilis*. Это соединение открыли в 1947 г. Е. Джонсон и Бердон. Авторы экстрагировали гексаном профильтрованную подкисленную культуральную жидкость, гексановые вытяжки объединяли и обрабатывали фосфатным буфером. Из буферного экстракта было выделено вещество кислотного характера, имеющее максимумы поглощения при 267 и 281 *ммк*. Соединение обладало микробиологической активностью, которая быстро исчезала при нагревании, одновременно изменялся характеристический спектр поглощения в ультрафиолетовой области. Однако при хранении концентрата при температуре сухого льда, антибиотические и спектральные характеристики концентрата ос-

[1] Джон Чарльз Смит; родился в 1900 г. в Веллингтоне (Новая Зеландия); доктор *философии* Манчестерского университета (ученик Робинсона); доктор наук Оксфордского университета.

тавались неизменными. В 1952—1953 гг. Селмер[1] и Соломонс выделили чистое соединение и доказали его строение. Концентрирование антибиотика проводилось методом противоточного распределения (аппарат на восемь ячеек) разбавленного раствора антибиотика между хлороформом и холодным 2%-ным фосфатным буфером pH=7 в атмосфере азота. В конечном итоге антибиотик был получен в виде бесцветных игл, которые в запаянном капилляре в атмосфере азота разлагались со взрывом при температуре около 75 °С. Повторная перекристаллизация при низких температурах не привела к изменению ультрафиолетового спектра поглощения и не повысила стойкость антибиотика при нагревании.

Микомицин сильно вращает плоскость поляризации влево $[\alpha]_D = -130°$; его брутто-формула $C_{13}H_{10}O_2$. Оба атома кислорода входят в состав карбоксильной группы, так как найденный эквивалент нейтрализации (200) совпадает с вычисленным (198). При каталитическом гидрировании 1,01 *ммоль* вещества (200 *мг*) поглощалось 7,8 *ммоль* водорода и получалась *н*-тридекановая кислота $CH_3(CH_2)_{11}COOH$. Учитывая чрезвычайную неустойчивость микомицина, Селмер и Соломонс предприняли попытку выделить и охарактеризовать какой-либо более устойчивый продукт его превращения. Они нашли, что при действии избытка едкого натра на микомицин уже через несколько минут выпадает кристаллическая соль изомерной кислоты — изомикомицина. Этот изомер также поглощает 8 *моль* водорода при каталитическом гидрировании, давая *н*-тридекановую кислоту, и, следовательно, содержит ту же углеродную цепь из тринадцати атомов углерода, что и исходный микомицин. Однако изомикомицин оптически неактивен. Из определения С-метильных групп по методу Куна — Рота следует, что в микомицине таковых нет, в то время как в изомикомицине имеется одна CH_3-группа. Принимая во внимание неразветвленный характер молекул обоих соединений, можно было сделать вывод, что метильная группа в изомикомицине занимает концевое (C_{13}) положение. Поскольку при взаимодействии метилового эфира микомицина со спиртовым раствором азотнокислого серебра образуется серебряная соль, в микомицине должна присутствовать терминальная группировка $HC{\equiv}C-$. В инфракрасных спектрах обоих изомерных соединений имеется полоса поглощения 1730 $см^{-1}$, характерная для карбоксильной группы, не сопряженной с двойной связью, из чего вытекает, что оба соединения содержат группировку $-CH_2-COOH$. В противоположность микомицину, изомикомицин очень легко реагирует с малеиновым ангидридом, давая дильс-альдеровский аддукт. Эта реакция свидетельствует о присутствии в изомикомицине сопряженной диеновой системы $C=C-C=C$ так как присоединение к ениновой системе $C=C-C{\equiv}C$ еновой компоненты должно было бы приводить к чрезвычайно напряженному циклу с алленовой системой связей.

Анализ ИК-спектров поглощения и сравнения их со спектрами метилового эфира матрикарии

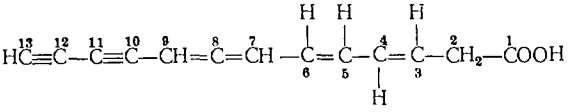


и других родственных или модельных соединений привели к полному выяснению строения сложных ненасыщенных систем изо- и микомицина и их стереохимии. Так, в спектре микомицина присутствуют характери-

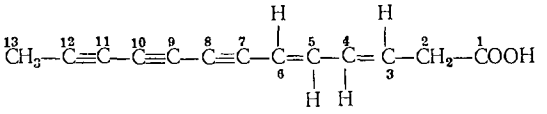
[1] Вальтер Д. Селмер; родился в 1925 г. в Плимуте (Пенсильвания, США); доктор философии Иллинойсского университета (ученик Картера).

стические полосы 3180, 2200 и 1930 $см^{-1}$, указывающие на наличие группировок RC≡CH (монозамещенный ацетилен), RC≡CR и RC=C=CR (C_7—C_9) соответственно.

Анализ тонкой структуры УФ-спектра поглощения показал, что моно- и дизамещенные ацетиленовые связи находятся в сопряжении (C_{10}—C_{13}). И в микомицине, и в его изомере была доказана 3,5-диеновая система, причем на основании данных ИК-спектров для микомицина установлена 3-*транс*-5-*цис*-конфигурация, а для изомикомицина — 3-*транс*-5-*транс*-конфигурация. Как известно, *транс-транс*-диены намного легче вступают в диеновую конденсацию, чем *транс-цис*-изомеры, однако неспособность микомицина реагировать с малеиновым ангидридом не может служить доказательством его конфигурации, поскольку сам антибиотик чрезвычайно неустойчив. Оптическая активность антибиотика указывает на присутствие несимметричной замещенной алленовой группировки. Асимметрия уничтожается при изомеризации антибиотика в изомикомицин:



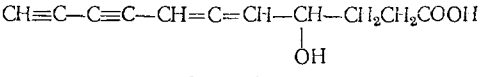
микомицин



изомикомицин

Эта интересная реакция включает изомеризацию алленовой системы в ацетиленовую, миграцию ацетиленовой связи и изомеризацию *транс-цис*-диеновой группировки в *транс-транс*-.

Из других грибковых организмов были выделены два аналогичных высоконенасыщенных антибиотика: немотиновая кислота и немотин. Оба они были охарактеризованы Е. Джонсом (1955).

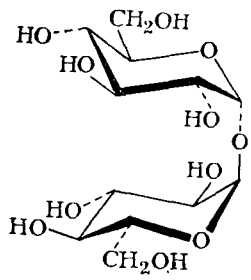


немотиновая кислота

Немотиновая кислота имеет две сопряженные ацетиленовые связи и асимметрическую дизамещенную алленовую систему; она оптически активна. Немотин является γ-лактоном немотиновой кислоты.

30.10 Бактериальные липиды. — Некоторые бактерии, в том числе патогенные бактерии туберкулеза и проказы, называют кислотоустойчивыми, поскольку они хотя и с трудом окрашиваются основным трифенилметановым красителем — розанилином, но стойко сохраняют приобретенную окраску и в отличие от других кислотонеустойчивых бактерий не обесцвечиваются при энергичном промывании спиртовыми растворами кислот. Оба эти факта, слабое проникание красителя и устойчивость к воздействию кислот, приписывают наличию у бактерий характерной жировой оболочки. При содействии Американской Туберкулезной Ассоциации было организовано культивирование в больших масштабах бацилл, вызывающих туберкулез у человека,

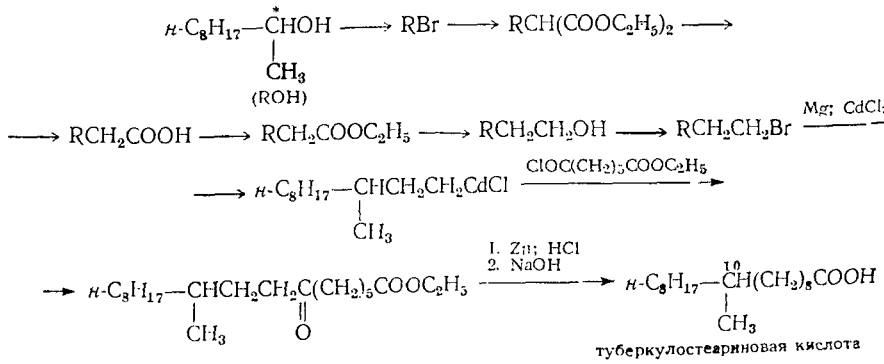
для изучения их химического состава. Андерсон[1], работавший в области химии стеринов, исследовал липидные компоненты жировых капсул (1927). Полученная им неомыляемая фракция не содержала стеринов. Как было найдено, имевшиеся там жирные кислоты были связаны не с глицерином, а с невосстанавливающимся α,α-дисахаридом—трегалозой, выделенной ранее из спорыньи и других грибковых организмов (водородная связь, вероятно, вынуждает располагаться одно глюкопиранозное кольцо этого соединения над другим)



трегалоза

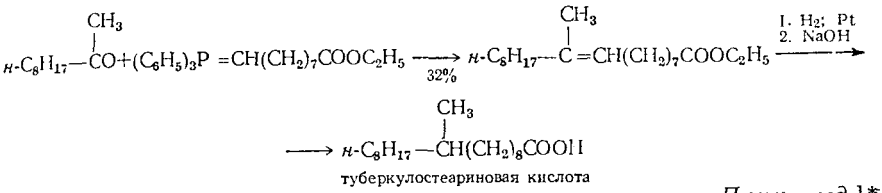
несмотря на то что микроорганизмы выращивались на питательной среде, в которой основным источником углерода служил глицерин.

При омылении была получена несколько необычная смесь кислот. В ней присутствовало большое количество пальмитиновой кислоты и только следы обычных жирных кислот C_{18}; вместо них был найден ряд редких жирных кислот. Путем разложения до более простых соединений было доказано, что одна из них, названная туберкулостеариновой кислотой, является 10-метилстеариновой кислотой. Интересно, что метильная группа, разветвляющая цепь, понижает температуру плавления с 70 °С (стеариновая кислота) до 10—11 °С. Первоначально казалось, что природная туберкулостеариновая кислота оптически недеятельна, однако позднее Кэзон показал, что она является одним из двух эпимеров, обладающим очень слабым оптическим вращением. Этот вывод был сделан на основании сравнения природной туберкулостеариновой кислоты с синтетическими (+)- и (—)-формами, полученными из деканола-2. Деканол-2 был разделен на оптические антиподы кристаллизацией соли его кислого фталата с бруцином. Каждая из полученных активных форм спирта была далее подвергнута следующему ряду превращений:



[1] Рудольф Андерсон (1879—1960); родился в г. Харна (Швеция); доктор философии Корнеллского университета.

*[Наиболее короткий путь синтеза рацемической туберкулостеариновой кислоты (а также других разветвленных жирных кислот) основан на использовании реакции Виттига (Л. Д. Бергельсон, 1962):



туберкулостеариновая кислота

*—Прим. ред.]**

Полученные слабовращающие (+)- и (—)- эпимерные кислоты имеют т. пл. 13 °С, в то время как рацемат плавится при 26 °С. Смесь природной туберкулостеариновой кислоты с (—)- эпимером плавилась при 11—12 °С, а с (+)-эпимером — при 25 °С. Таким образом, туберкулостеариновая кислота была идентифицирована, как (—)-эпимер 10-метилстеариновой кислоты.

Вторая новая кислота, выделенная Андерсоном (1929, 1936), была названа фтиоевой кислотой, ее вероятная брутто-формула $C_{26}H_{52}O_2$; т. пл. 20 °С; $[\alpha]_D = +12{,}60°$. Это соединение представляло значительный интерес, так как при внутрибрюшинной инъекции здоровым животным оно вызывало типичные туберкулезные симптомы Позднее (1951) Кэзон провел тщательное фракционирование 24 *г* сырого метилового эфира фтиоевой кислоты, полученного им от Андерсона. При фракционной перегонке в вакууме (2 *мм рт. ст.*) было получено 39 фракций, которые были охарактеризованы температурами кипения, показателями преломления, величиной оптического вращения и УФ-спектрами поглощения. В результате оказалось, что в смеси присутствовали по крайней мере двенадцать соединений с числом углеродных атомов от C_{23} до C_{31}.

На основании постоянства всех свойств был сделан вывод, что фракции 17—20 содержат один чистый сложный эфир. Соответствующей кислоте, названной C_{27}-фтиеновой, была приписана брутто-формула $C_{27}H_{52}O_2$. Эта кислота имела т. пл. 22 и 31 °С (полиморфные формы); $[\alpha]_D = +17{,}8°$; $n_D^{25} = 1{,}4666$; $\lambda_{макс.} = 216$ *ммк* и содержала 4 метильные группы (по Куну — Роту). Метиловый эфир этой кислоты имел т. пл. 14 и 31 °С; $[\alpha]_D = +14{,}7°$, $n_{25}^{D} = 1{,}4666$; $\lambda_{макс.} = 218$ *ммк*. УФ-спектр поглощения C_{27}-фтиеновой кислоты и ее метилового эфира оказался характерным для α, β-ненасыщенных кислот; анализ спектров привел Кэзона к выводу, что хромофорная система является α-замещенной: —CH=C(R)COOH.

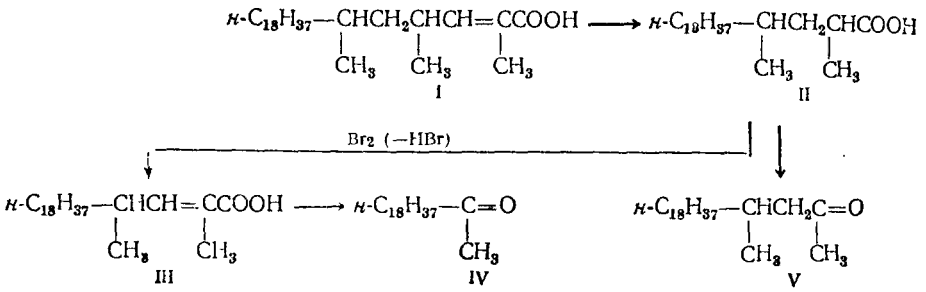
C_{27}-Фтиеновая кислота, как и фтиоевая кислота Андерсона, обладала способностью вызывать туберкулезные поражения у подопытных животных. Интересно, что при исследовании жирных кислот авирулентных (неинфекционных) штаммов туберкулезных бацилл Кэзон (1956) не обнаружил C_{27}-фтиеновой кислоты.

Полгар[1] (1948—1954) использовал другой метод разделения липидного материала (145 *г*), полученного путем экстракции в аппарате Сокслета 20 *кг* убитых паром бактерий *B. tuberculosis* (штамм, патогенный для человека) вначале ацетоном (30 *л*), а затем диизопропиловым эфиром. Из полученного материала было выделено 2,6 *г* твердого вещества, оказавшегося смесью насыщенной кислоты с ненасыщенной;

[1] Николас Полгар; родился в 1904 г. в Будапеште; доктор философии Венского и Оксфордского университетов (ученик Шпета и Робинсона).

последнюю Полгар назвал миколипеновой кислотой. Так как чистая кислота выделена не была, то невозможно было сравнить ее с кислотой Кэзона. Однако присутствующее предельное соединение не мешало установлению структуры миколипеновой кислоты. Озонирование смеси кислот привело к образованию пировиноградной кислоты, что свидетельствовало о наличии в смеси α-метил-α,β-ненасыщенной кислоты.

При окислении перманганатом метиловых эфиров смеси кислот насыщенный компонент не изменялся, а из ненасыщенного компонента была получена кислота II, охарактеризованная деградацией по Вилланду — Барбье как α-метилзамещенная кислота; идоформной пробой было установлено образование кетона V.



Кетон V был выделен также в качестве побочного продукта при окислении ненасыщенной кислоты I в насыщенную кислоту II. Кислота II была превращена через α-бромпроизводное в α,β-ненасыщенную кислоту III; при окислении ее эфира наряду с другими продуктами был получен оптически неактивный кетон IV.

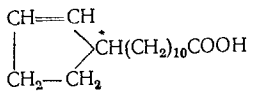
Семикарбазон полученного кетона (т. пл. 125 °С) не вызывал депрессию температуры плавления при добавлении к семикарбазонам кетонов н-$C_{18}H_{37}COCH_3$ и н-$C_{17}H_{35}COCH_3$ (оба семикарбазона плавятся при 126 °С). Однако данные рентгеноструктурного анализа позволили установить идентичность полученного семикарбазона с семикарбазоном н-$C_{18}H_{37}COCH_3$. Правильность структуры кислоты I позднее была подтверждена синтезом и, кроме того, при помощи ИК-спектров было показано, что синтетическая кислота I идентична C_{27}-фтиеновой кислоте Кэзона (С. Асселино, Дж. Асселино, Штельберг-Стенхаген, Стенхаген, 1956).

Интересно, что хаульмугровое масло, глицерид жирных кислот, в течение столетий применялось в Индии и в Китае для борьбы с двумя болезнями, вызываемыми кислотоустойчивыми капсюлированными бактериями, — проказой и туберкулезом. Хаульмугровое масло обычно назначают перорально, а так как в больших количествах оно вызывает раздражение, то лечение (малыми дозами) должно продолжаться многие годы. Вероятно, глицериды в организме человека превращаются в свободные жирные кислоты, которые и являются активными веществами. Сами по себе кислоты эффективны лишь тогда, когда они назначаются в виде суспензии (в стеариновой кислоте).

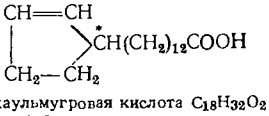
Хаульмугровое масло — это местное название (Восточная Индия) масла семян *Hydnocarpus kurzii*. В результате исследований Пауэра (Лондон, 1904—1907), Шрайнера[1] и Адамса (1925) были установлены

[1] Ральф Л. Шрайнер; родился в 1899 г. в Айове (США); доктор философии Иллинойсского университета (ученик Адамса).

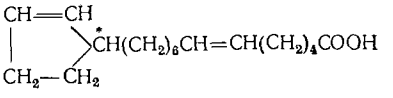
структуры главных кислотных компонентов масла — гиднокарповой и хаульмугровой кислот; второстепенных компонентов, имеющих более короткие боковые цепи (n=8, 6, 4), и, наконец, диенового компонента — горловой кислоты:



гиднокарповая кислота $C_{16}H_{28}O_2$
$[\alpha]_D$=+68°; т. пл. 59—60° С



хаульмугровая кислота $C_{18}H_{32}O_2$
$[\alpha]_D$=+56°; т. пл. 71° С



горловая кислота $C_{18}H_{30}O_2$
$[\alpha]_D$=+61°, т. пл. 6° С

Адамс синтезировал большое число аналогичных циклопентановых кислот и кислот с разветвленной цепью и нашел, что in vitro лепроцидная активность изменяется параллельно со способностью данных кислот уменьшать поверхностное натяжение. Вероятно, антибактериальная активность этих кислот сводится к разрушению жировой оболочки бацилл.

Бациллы дифтерита близки к бациллам проказы и туберкулеза. Они кислотонеустойчивы, но относятся к грамположительным* бактериям.

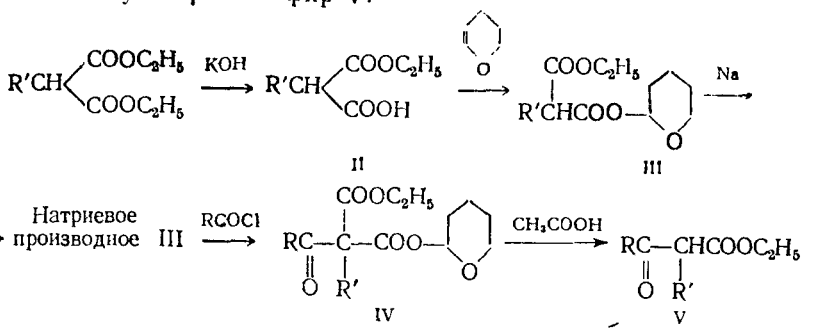
Ледерер[1] (1951) нашел, что липиды *Mycobacterium tuberculosis* содержат ряд кислотных компонентов типа RCH(OH)CH(R′)COOH, названных миколовыми кислотами. Две относящиеся к этому ряду кислоты были выделены также из липидов *Corynebacterium diphteria*. Расщеплением одного из чистых компонентов, кориномиколеновой кислоты (масло; n_D^{25}=1,4758; метиловый эфир $[\alpha]_D$= +9°), до более простых продуктов было установлено, что она имеет структуру, отвечающую формуле XII (см. стр. 610).

Данное строение было подтверждено и синтезом. Ключевой стадией этого синтеза явилось превращение кислоты RCOOH в β-кетоэфир типа $RCOCH(R')COOC_2H_5$; его удалось осуществить с помощью изящного метода, который разработали Боумен и Фордхем (1952). Алкилзамещенный малоновый эфир I омыляли спиртовым раствором едкого кали (точно 1 *экв*) до полуэфира II. Для защиты свободной карбоксильной группы полуэфир II конденсировали с дигидропираном в бензольном растворе в присутствии *п*-толуолсульфокислоты как катализатора, в результате чего был получен эфир III. Конденсация натриевого производного соединения III с хлорангидридом кислоты привела к образованию эфира IV. При нагревании эфира IV в слабоуксуснокислой среде отщеплялась тетрагидропиранильная защитная группа, а об-

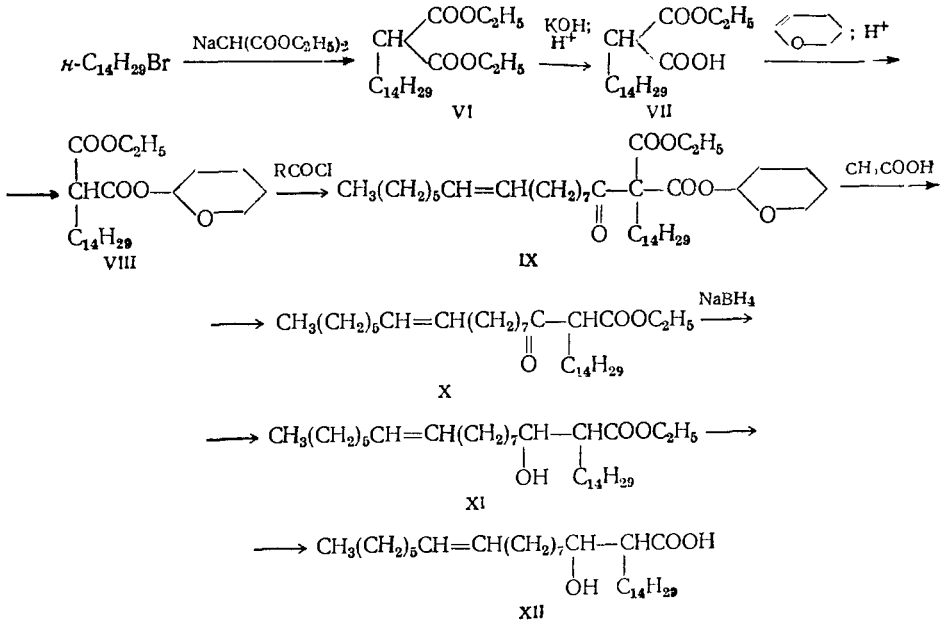
* Ганс Грам, датский врач, разработал (1884) метод окрашивания бактерий основным трифенилметановым красителем — генциановым фиолетовым и иодом. Клетки, остающиеся окрашенными после промывания спиртом или ацетоном, считаются грамположительными, а обесцвечивающиеся — грамотрицательными.

[1] Эдгар Ледерер; родился в 1908 г. в Вене (Австрия), доктор философии Венского университета (ученик Шпета).

разовавшаяся кислота декарбоксилировалась. В результате с хорошим выходом был получен β-кетоэфир V:



Для синтеза кориномиколеновой кислоты XII Ледерер и Падлес (1954) использовали хлорангидрид природной пальмитинолеиновой кислоты $CH_3(CH_2)_5CH{=}CH(CH_2)_7COOH$, являющейся C_{16}-аналогом олеиновой кислоты. При конденсации хлорангидрида этой кислоты с натриевым производным эфира VIII было получено соединение IX, которое после снятия тетрагидропиранильной защиты превращалось в кетоэфир X. При восстановлении этого кетоэфира боргидридом натрия был получен оксиэфир XI, который омыляли до кислоты XII и далее очищали хроматографией на окиси алюминия (элюирование эфиром, содержащим 3% уксусной кислоты):

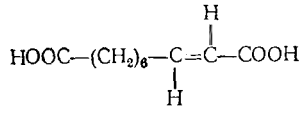


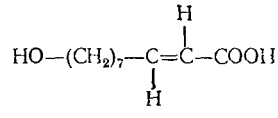
Повторная этерификация диазометаном и последующая хроматографическая очистка дали чистый метиловый эфир (±)-кориномиколеновой кислоты, ИК-спектр которой оказался идентичен спектру метилового эфира природной кориномиколеновой кислоты.

30.10а Липиды рабочей пчелы. — Маточное молочко представляет особый интерес, так как оно является единственной пищей личинок пчелиных маток и, насколько известно, также и взрослых ма-

ток. Матка оплодотворяется трутнем, срок ее жизни более трех лет. Личинки рабочих пчел (самок) питаются минимальным количеством маточного молочка только в течение трех дней. Летние пчелы непрерывно выполняют свои обязанности по улью и живут около шести недель; относительно неактивные зимние пчелы живут около пяти месяцев. Нормальный улей имеет около 65000 рабочих пчел, 2500 трутней и одну матку. Маточное молочко содержит белки (31%), углеводы (15%), липиды (15%), большое количество витаминов и других факторов роста.

В результате исследований липидов маточного молочка, проведенных рядом ученых (Таунсенд, 1940; Бутенандт, 1957; Баркер, 1959; Браун, 1961; Келлоу, 1959 и Лоу, 1960), было показано, что фракция свободных жирных кислот является сложной смесью C_{10}-кислот. Идентифицированные компоненты этой смеси перечислены ниже:





$HOOC-(CH_2)_8-COOH$

Маточное молочко содержит в качестве главного компонента около 3% *транс*-10-оксидецен-2-овой кислоты. Робинсон с сотрудниками (1960—1961) синтезировал эту кислоту методом, приводящим к образованию именно *транс*-конфигурации.

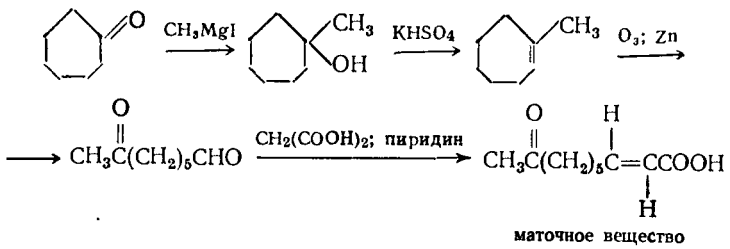
В результате остроумных биологических опытов Батлер (1954) открыл в организме пчелиной матки вещество, которое играет ведущую биологическую роль и которое не было обнаружено в маточном молочке; он назвал его маточным веществом. Келлоу и Нора Джонстон (1959) в сотрудничестве с Батлером выделили из головок пчелиных маток кристаллическую кислоту, оказывающую такое же действие, как и маточное вещество. Келлоу и Джонстон (1960) и Барбье[1] с Ледерером (1960) независимо друг от друга установили строение этой кислоты и нашли, что синтетическая *транс*-9-кетодецен-2-овая кислота (т. пл. 54 °С) идентична природному маточному веществу. По-видимому, эта кислота синтезируется пчелой и является секреторным веществом мандибулярных желез головы наряду с неидентифицированным веществом (запах матки), являющимся синнергистом маточного вещества (Батлер, Келлоу и Джонстон, 1961). Мандибулярные выделения покрывают тело матки; рабочие пчелы, соприкасаясь с маткой, инокулируются маточным веществом и веществом, обусловливающим запах матки. Оба эти вещества в чрезвычайно небольших количествах ингибируют деятельность яичников трутней и предупреждают рабочих пчел о том, что нет необходимости выращивать новых маток. Даже, если всего только несколько пчел будут непосредственно соприкасаться с маткой, то и тогда эта информация быстро распространится по всему улью от пчелы к пчеле в процессе их общения друг с другом.

Каждое в отдельности — маточное вещество или запах матки — не ингибируют полностью выращивание новой матки, хотя каждое из них и препятствует этому процессу. Запах матки вместе с синтетической или природной *транс*-9-кетодецен-2-овой кислотой полностью ингибируют этот процесс.

[1] Мишель Барбье; родился в 1928 г. в Виллабе (Франция); доктор философии Парижского университета (ученик Ледерера).

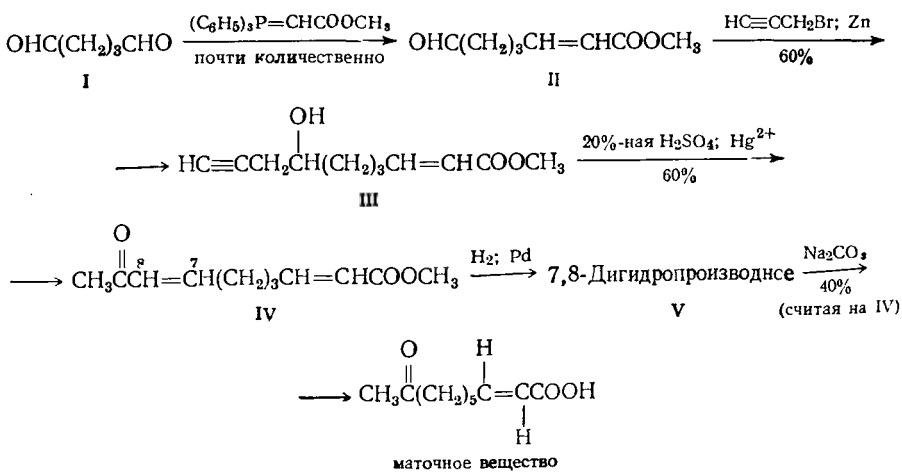
Келлоу (1960) синтезировал маточное вещество в девять стадий, исходя из азелаиновой кислоты, а Барбье (1960) осуществил этот синтез в четыре стадии, исходя из циклогептанона.

По методу Барбье маточное вещество было получено с общим выходом 20% по схеме:

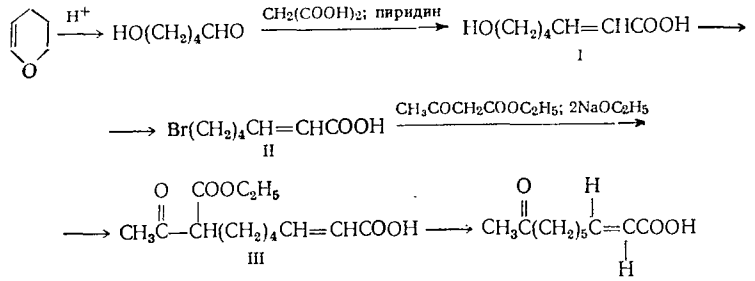


Ближайший низший гомолог 9-кетодецен-2-овой кислоты, полученный из циклогексанона, оказался неактивным. В синтезе маточного вещества, осуществленном Эйтером (1961), первая стадия состояла во взаимодействии глутарового диальдегида I с трифенилфосфинкарбметоксиметилиденом по реакции Виттига. Далее по реакции Реформатского взаимодействием соединения II с пропаргилбромидом был получен спирт III, который при обработке серной кислотой в присутствии соли ртути подвергался гидратации — дегидратации с образованием диенового кетоэфира IV.

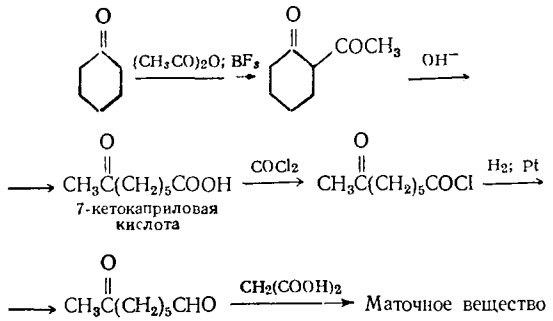
Избирательное гидрирование сопряженной 7,8-двойной связи в кетоэфире IV и последующий гидролиз приводят к образованию *транс*-9-кетодецен-2-овой кислоты:



Один из более новых синтезов, осуществленный Рафаэлем (1961), относительно прост, но выход целевого продукта довольно низок. Кислотный гидролиз 2,3-дигидропирана приводит к образованию 5-оксипентаналя, дающего при конденсации с малоновой кислотой наряду с другими продуктами оксикислоту I (выход 43%), которую превращают в бромкислоту II. Бромпроизводное II конденсируют с ацетоуксусным эфиром, из образовавшегося соединения III после гидролиза и декарбоксилирования получают искомую *транс*-9-кетодецен-2-овую кислоту:



В другом варианте синтеза Иегер и Робинсон (1961) использовали известную 7-кетокаприловую кислоту, которую превратили в соответствующий хлорангидрид и далее восстановлением по Розенмунду и конденсацией по Дебнеру с малоновой кислотой в присутствии пиридина и следов пиперидина получили маточное вещество:

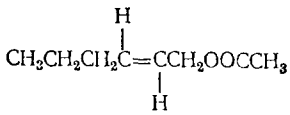


Блох (1959) нашел, что все изученные им организмы насекомых нуждаются в готовых стеринах так, как сами они не способны их синтезировать. Барбье (1961) удалось выделить из маточного молочка вещество, идентифицированное им, как 24-метилиденхолестерин. Этот стерин, первоначально выделенный из устриц и моллюсков, был найден в липидах рабочих пчел и маток, причем было установлено, что он также является главным стерином пыльцы (Барбье, Рейхштейн, Ледерер и др., 1959—1960). В результате исследования молочка под микроскопом было найдено, что пыльцы в нем не содержится, и, таким образом, этот возможный источник 24-метилиденхолестерина в молочке был исключен.

30.10б Запахи, привлекающие и отпугивающие насекомых. Уже давно известно, что и самки и самцы некоторых видов насекомых выделяют специфические вещества, запах которых, распространяясь на большое расстояние, достигает партнера противоположного пола. Эти привлекающие вещества, содержащиеся в брюшных железах, специфичны для каждого вида насекомых. Три из них были выделены и оказались относительно простыми ненасыщенными спиртами или эфирами.

Тропический водяной жук *Belostoma indica* — большое насекомое (длина около 7 *см*, ширина около 3 *см*) пожирает икру рыб и моллюсков, убивая или причиняя вред своей жертве ядовитой слюной. Железы, выделяющие запах, находятся в брюшке самца; секрет содер-

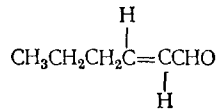
жится в двух тонких трубках длиной 4 *см*, которые при половом возбуждении выделяют около 0,02 *мл* светлой жидкости. Эту жидкость в Юго-Восточной Азии используют в качестве приправы к жирной пище. Получив 3 *мл* этой жидкости из Вьетнама, Бутенандт и его вьетнамский коллега Там (1957) нашли, что исследуемый объект является по существу индивидуальным соединением. Расщеплением и встречным синтезом они установили, что оно представляет собой ацетат *транс*-гексен-2-ола:



аттрактант водяного жука (самца)

Этот эфир обладает характерным запахом корицы, в то время как ацетат *транс*-гексен-3-ола пахнет зелеными листьями, а ацетат *транс*-гексен-4-ола прогорклым маслом.

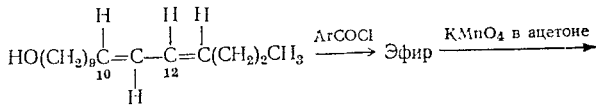
Самка таракана *Eurycotis floridana* выделяет сильнодействующий аттрактант, но попытки изолировать из него активный компонент оказались пока безуспешными. Однако Рот (1956) нашел, что тараканы при раздражении выделяют репеллент (вещество с отпугивающим запахом), который был идентифицирован как *транс*-гексен-2-аль, альдегид, соответствующий спиртовой части привлекающего вещества (аттрактанта) водяного жука:



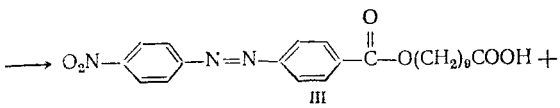
репеллент тараканов (самцов и самок)

Тараканы используют этот репеллент как средство защиты.

Бутенандт с сотрудниками (1961) изучили активный компонент аттрактанта, выделяемого самкой шелкопрядной моли (*Bombix mori*, L). Наряду с этим они разработали количественный метод биоанализа, при помощи которого определяли зависимость степени возбуждения изолированных самцов моли разбавленным образцом экстракта, помещенного на расстоянии 1 *см* от усиков самца. Активным компонентом экстракта оказался ненасыщенный спирт с брутто-формулой $C_{16}H_{30}O$, который был назван бомбиколом. Строение этого спирта было доказано следующим рядом превращений. Взаимодействие экстракта с хлорангидридом 4′-нитроазобензол-4-карбоновой кислоты в смеси бензола с пиридином был получен окрашенный эфир этой кислоты II, выделенный с помощью хроматографии. Из 500 000 пар желез самок шелкопрядной моли группа Бутенандта выделила 12 *мг* чистого эфира II (т. пл. 95—96 °С). После окисления 1 *мг* этого эфира перманганатом калия в ацетоне был выделен окрашенный продукт, из которого при этерификации диазометаном был получен эфир, идентифицированный с помощью бумажной хроматографии как метиловый эфир кислоты III. После обработки паром остатка в дистилляте была обнаружена масляная кислота IV, а в неперегоняющемся остатке щавелевая кислота V. Обе кислоты были идентифицированы с помощью бумажной хроматографии.



аттрактант моли шелкопряда



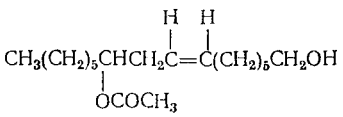
III

$$+\ CH_3(CH_2)_2COOH + HOOC—COOH$$

IV V

Таким образом, бомбикол оказался гексадекадиен-10,12-олом-1. Синтез всех возможных изомеров бомбикола показал, что активный компонент обладает 10-*транс*-12-*цис*-конфигурацией.

Тридцатилетняя программа исследований Департамента сельского хозяйства США достигла наивысшего развития в 1960 г., когда Джекобсон[1] получил и охарактеризовал чрезвычайно сильнодействующий аттрактант, выделяемый нелетающими самками непарного шелкопряда для привлечения самцов во время брачного периода. Непарный шелкопряд — вредитель, поражающий леса, и экстракт, содержащий привлекающий запах, используют для определения степени зараженности зоны. Неомыляемые липиды из двух последних брюшных сегментов 500 000 неоплодотворенных самок шелкопряда были обработаны следующим образом. Вначале были отделены сопутствующие вещества, нерастворимые в ацетоне при 0 °С, затем при помощи хроматографии с обращенной фазой и газовой хроматографии было выделено несколько миллиграммов оптически активного соединения VI, охарактеризованного как (+)-*цис*-10-ацетоксигексадецен-7-ол-1:



аттрактант самок непарного шелкопряда

VI

Чистое вещество в полевых условиях способно приманивать самцов шелкопряда в дозе до 10^{-7} *мкг*.

Наличие ацетоксигруппы у вторичного углеродного атома делает невозможным гидролиз эфира в мягких условиях (распределение между диэтиловым эфиром и 5%-ным раствором едкого натра).

Рацемат соединения VI, полученный синтетически с суммарным выходом 0,2%, обладает приблизительно такой же аттрактивной активностью, как и природная правовращающая оптически активная форма ($[\alpha]_D = +8°$). (—)-*цис*-10-Ацетоксигексадецен-7-ол-1 так же активен, как и природная (+)-форма.

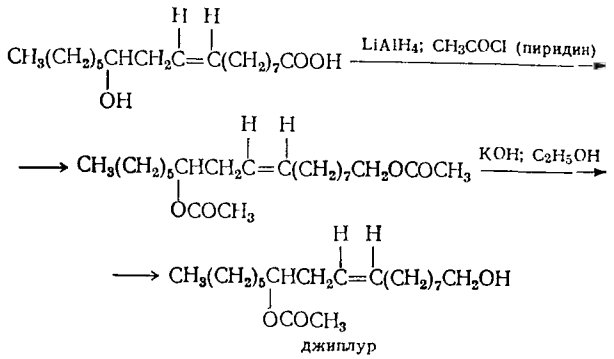
Модельное соединение (+)-*цис*-12-ацетоксиоктадецен-9-ол-1, названное джиплур*, необходимое для изучения микроокисления, было

---

* От английского «gyplure», образованного путем сокращения слов «gypsy moth lure» — приманка для непарного шелкопряда.

[1] Мартин Джекобсон; родился в 1919 г. в Нью-Йорке (США); окончил университет Георга Вашингтона (ученик Вренна).

получено из рицинолевой кислоты по следующей схеме (Джекобсон, 1962):



джиплур

Установлено, что это соединение обладает примерно такой же способностью приманивать самцов непарного шелкопряда, как и природное вещество и может служить прекрасным дешевым заменителем неочищенного бензольного экстракта из самок непарного шелкопряда в полевых ловушках для самцов. *транс*-Изомер значительно менее активен; пропокси- и бутоксианалоги джиплура совершенно неактивны. Применение в описанном выше синтезе лескверелловой кислоты вместо рицинолевой привело к образованию гомолога, правая часть которого имеет на две метиленовые группы больше, чем у джиплура. Это вещество оказалось значительно менее активным, чем джиплур.

Жук-бомбардир *Brachinus* (или другие родственные виды) при нападении на него муравья выдвигает из одной анальной железы гибкую трубку, направляет ее на врага и с шумом выпускает едкие пары, которые окутывают муравья и парализуют его. Исследование паров, выпущенных при таком «выстреле», показало, что в них присутствуют *п*-бензохинон и толухинон (Шилдкнехт, 1961), образующиеся наряду с кислородом при ферментативном взаимодействии соответствующих гидрохинонов с перекисью водорода. При этой быстрой реакции освобождается кислород, создающий давление для извержения и распыления секретов.

30.11 Тиоктовая кислота. — При изучении питательных сред простейших *Tetrahymena geleii* Киддер нашел (1944—1945), что необходимый для их нормального роста фактор содержится в экстрактах печени животных. Поскольку этот фактор необходим простейшим (*protozoa*), его назвали протогеном. Позднее было показано, что протоген обладает биологической активностью, соответствующей активности фактора, называемого липоновой кислотой, который необходим различным бактериям, продуцирующим молочную кислоту и который, как было показано (1946—1949), является коферментом при окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты:

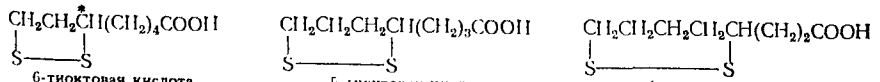
$$CH_3COCOOH + {}^1/_2O_2 \longrightarrow CH_3COOH + CO_2$$

α-Липоновая кислота, называемая теперь тиоктовой кислотой, образуется при гидролизе различных тканей, но наилучшим источником ее является печень. Активное вещество было выделено из печени в 1951 г. одновременно в нескольких лабораториях группой Рида[1] (Техасский университет, химические исследования) и Гансалуса[1] (Илли-

[1] Лестер Дж. Рид; родился в 1925 г. в Новом Орлеане (США); доктор философии Иллинойсского университета (ученик Фьюсона).

нойсский университет, бактериологические исследования), а также в других лабораториях. Было обработано 10 *т* нерастворимых в воде продуктов гидролиза говяжьей печени. Анализ заключался в манометрическом определении двуокиси углерода, выделяющейся при активации процесса окисления пировиноградной кислоты, осуществляемого покоящимися клетками *Streptococcus faecalis*. Порции остатка печени по 100 *кг* гидролизовали 6 н. раствором серной кислоты, профильтрованный гидролизат экстрагировали бензолом и в результате получили вещество со средней активностью 150 *ед/мг*. Этот активный материал обрабатывался далее водным растзором бикарбоната натрия, растзор подкисляли и вновь экстрагировали бензолом. Полученное таким образом сырое вещество далее обрабатывали разными способами. Например, 12 *г* образца с активностью 1265 *ед/мг* подвергали противоточному распределению на аппарате с десятью ячейками между фазами (по 2 *л*) бензол — 50%-ная водная уксусная кислота (метод Крейга). Из бензольных слоев ячеек 7—8 было выделено 5,0 *г* вещества с активностью 2550 *ед/мг*. Вещество этерифицировали диазометаном, полученную смесь хроматографировали на окиси алюминия (система растворителей бензол — *н*-гептан). Из фракций 9—22 было выделено в общей сложности 196 *мг* вещества с активностью в пределах 18 000—40 000 *ед/мг*. При хроматографировании 136 *мг* этого материала на флорисиле 88% всей активности было элюировано во фракциях 18—28, которые содержали 18,8 *мг* метилового эфира тиоктовой кислоты с активностью 172 000 *ед/мг*. Полученный раствор эфира перемешивали с 0,1 н. раствором едкого кали в токе азота в течение шести часов и из подкисленной фракции кристаллизацией из лигроина получили 10 *мг* чистой тиоктовой кислоты в виде светло-желтых пластинок с т. пл. 47,5 °С; $[\alpha]_D = +96{,}7°$ (2%-ный раствор в бензоле); активность 250 000 *ед/мг*. Для полного установления строения тиоктовой кислоты оказалось достаточным 30 *мг* вещества.

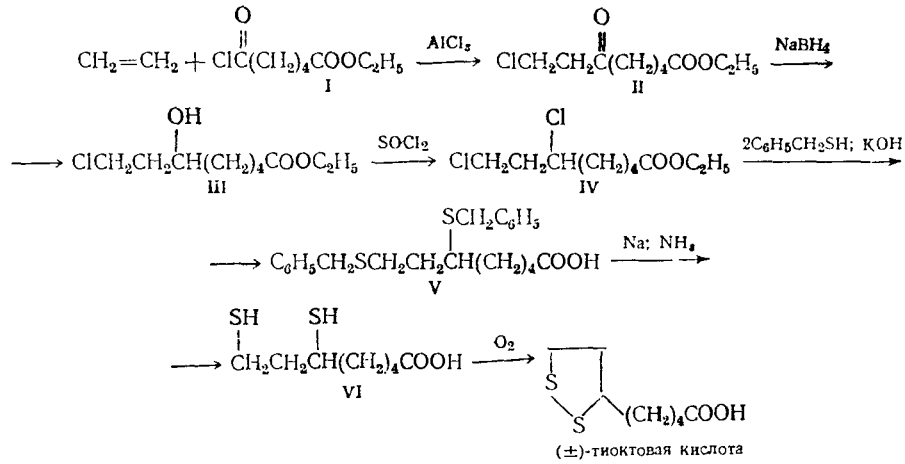
По данным анализа и результатам определения молекулярного веса тиоктовой кислоты установлена ее брутто-формула $C_8H_{14}O_2S_2$. В ИК-спектре соединения имеется полоса при 5,8 *мк*, характерная для алифатической карбоксильной группы. Значение $pK_к$, равное 4,76 (для *н*-масляной кислоты $pK_к = 4{,}82$), указывает на то, что полярные или ненасыщенные группы не находятся в α- или β-положении по отношению к карбоксильной группе. Тиоктовая кислота не дает положительной реакции с нитропруссидом натрия, характерной для соединений, содержащих меркаптогруппу (—SH); при полярографическом исследовании было установлено, что сера в веществе способна восстанавливаться на капельном ртутном электроде и, следовательно, присутствует в виде дисульфидной группировки. Десульфированием над никелем Ренея тиоктовая кислота была превращена в *н*-каприловую кислоту $CH_3(CH_2)_6COOH$. Поскольку тиоктовая кислота не содержит метильных групп (определение по Куну—Роту; отсутствие характерной линии в ИК-спектре при 3,37 *мк*), один атом серы должен быть связан с концевым атомом углерода. На основании этих данных для тиоктовой кислоты были предложены три возможные структуры:



[1] И. К. Гансалус; родился в 1912 г. в Салли Каунти (Южная Дакота, США); доктор философии Корнеллского университета (ученик Шермана).

В дальнейшем (1952—1955) встречным синтезом (синтез проводился одновременно в пяти лабораториях) было показано, что правильной является первая структура. Первые синтезы приводили к получению рацемической кислоты; в дальнейшем идентичность синтетического и природного соединения следовала из совпадения их физических констант, оптических свойств и биологического эффекта.

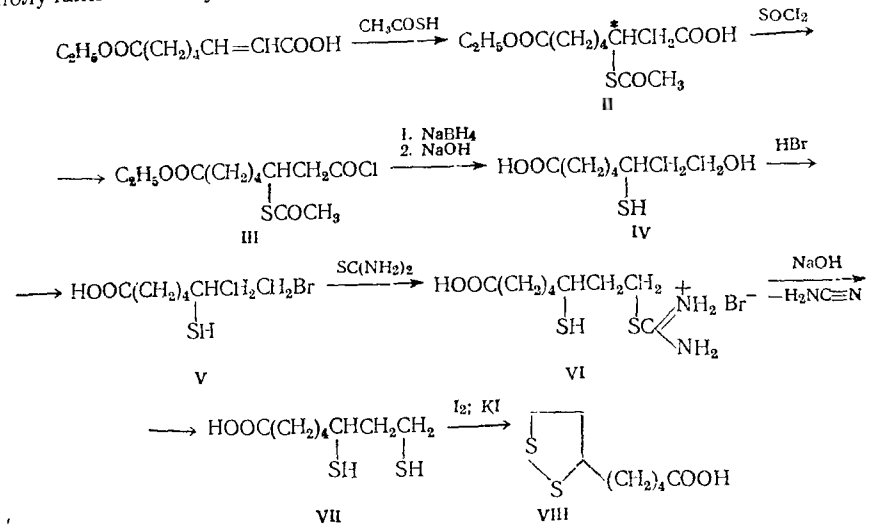
Начальной стадией синтеза тиоктовой кислоты по Риду (1955) является взаимодействие хлорангидрида полуэфира адипиновой кислоты I с этиленом, протекающее в присутствии хлористого алюминия. Далее восстановлением кетоэфира II боргидридом натрия в этаноле получают оксиэфир III. Оксигруппу замещают на хлор (соединение IV), а затем полученное соединение превращают в дибензилмеркаптид V. Связи C—S в этом веществе активированы наличием бензильных групп и поэтому легко восстанавливаются натрием в жидком аммиаке с образованием 6,8-дитиола VI, из которого при окислении кислородом в присутствии следов хлорного железа получают (±)-тиоктовую кислоту с суммарным выходом 35%:



Синтез, осуществленный группой Фолкерса[1], включает разделение продукта первой стадии II на (+)- и (—)-формы (см. стр. 619). При присоединении тиоуксусной кислоты к α,β-двойной связи ненасыщенной кислоты I образуется (±)-кислота II, которую разделяют на антиподы с помощью (+)- и (—)-эфедрина $C_6H_5CH(OH)CH(CH_3)NHCH_3$. При взаимодействии эфирного раствора (±)-II с (—)-эфедрином образуется кристаллическая соль (—)-формы. С другой стороны, прибавление (+)-эфедрина к эфирному раствору (±)-кислоты приводит к осаждению кристаллической соли (+)-формы, которая, как было найдено, соответствует природной тиоктовой кислоте. Каждый оптически чистый изомер II был превращен в тиоктовую кислоту следующим образом. Хлорангидрид III, полученный из кислоты II, восстанавливали и гидролизовали до IV. Оксигруппу соединения IV замещали на атом брома и конденсацией бромида V с тиомочевиной получали изотиуро*ние*вую соль VI. При гидролизе последней происходит отщепление молекулы цианамида и получается дитиол VII. Наконец, при окислении VII

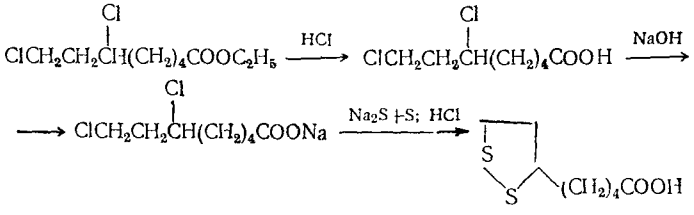
[1] Карл Фолкерс; родился в 1906 г. в Декатуре (Иллинойс, США); доктор философии Висконсинского университета (ученик Адкинса).

по методу, описанному выше, или иодом в растворе иодистого калия получали тиоктовую кислоту VIII:



Из двух энантиомеров только природная (+)-форма обладает биологической активностью, поэтому (±)-кислота по сравнению с природной формой обладает лишь половиной активностью.

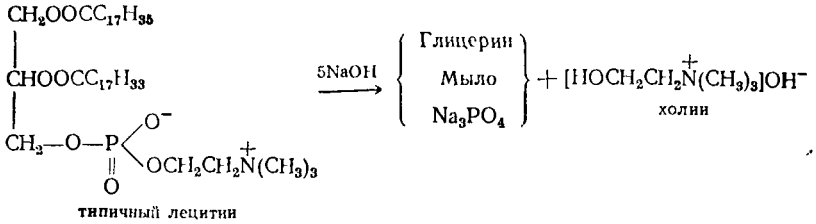
Более простой и выгодный синтез по сравнению с описанными выше был предложен Аккером. Этиловый эфир (±)-6,8-дихлоркаприловой кислоты, полученный по методу Рида, гидролизуют кипячением с концентрированной соляной кислотой. Кристаллизацией полученной кислоты с (—)-эфедрином выделяют менее растворимый диастереоизомер—натриевую соль (+)-кислоты. Взаимодействие натриевой соли (+)-кислоты с сульфидом натрия и серой в этиловом спирте приводит к образованию чистой (+)-тиоктовой кислоты:



Преимущество этого метода состоит в том, что разделение изомеров из дихлоркислоты намного легче, чем разделение (±)-тиоктовой кислоты. Кроме того, этим методом можно легко синтезировать тиоктовую кислоту, меченную ^{35}S, используя в последней стадии элементарную серу, содержащую ^{35}S.

30.12 Сложные липиды. — В то время как жировые отложения состоят главным образом из глицеридов, ткани головного и спинного мозга содержат сложные структурные единицы, построенные из белка, холестерина, а также из фосфолипидов, например, лецитинового типа. Лецитин—это глицерид, этерифицированный двумя, обычно разными жирными кислотами (например, стеариновой и олеиновой) и

содержащий фосфохолиновую группировку, которая при омылении дает неорганический фосфат и четвертичное основание холин:

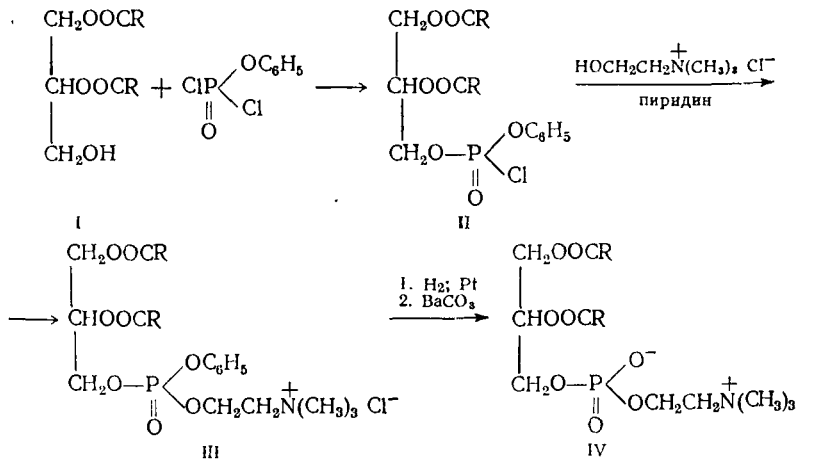


Лецитины были впервые обнаружены в желтке яйца, откуда и произошло их название (греч. *lekithos*—желток).

Роль фосфолипидов как эмульгаторов становится понятной из того факта, что желток яйца содержит около 0,6% холестерина, твердого вещества (т. пл. 149 °С), нерастворимого в воде. Лецитин, выделенный из желтка яиц или из соевого масла, представляет собой воскообразную, гигроскопичную белую массу, на воздухе быстро приобретающую желтую или коричневую окраску. Лецитин соевого масла содержит производные следующих кислот (в %).

Пальмитиновой . . .	11,7	Линолевой	55
Стеариновой	4	Линоленовой	4
Пальмитиноленновой .	8,6	Кислот C_{20-22}, включая арахидоновую	5,5
Олеиновой	9,8		

Баер[1] (1950) предложил метод синтеза α-лецитина природной *L*-конфигурации, который заключается в фосфорилировании свободной гидроксильной группы *L*-α,β-диглицерида I фенилфосфорилдихлоридом. Образующийся диацил-α-глицерилфосфорилхлорид II далее при взаимодействии с холинхлоридом дает диэфир III. Фенильную защиту снимают каталитическим гидрированием, полученную соль гидролизуют и выделяют свободный α-лецитин:

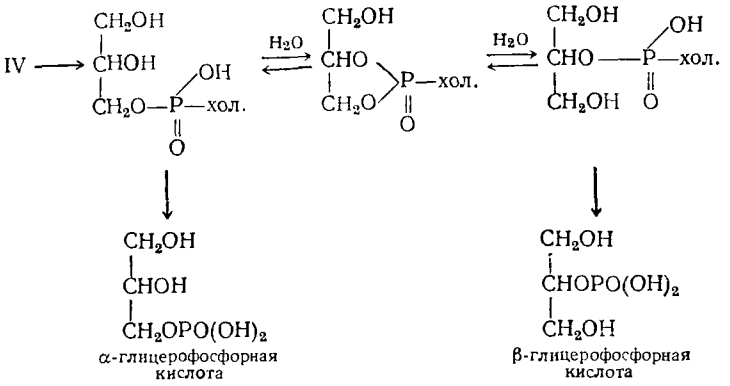


Синтетический *L*-α-(дистеарил)-лецитин оказался идентичен гидрированному лецитину яичного желтка, в который входят стеариновая и

[1] Эрих Баер; родился в 1900 г. в Берлине (Германия); доктор философии Берлинского университета.

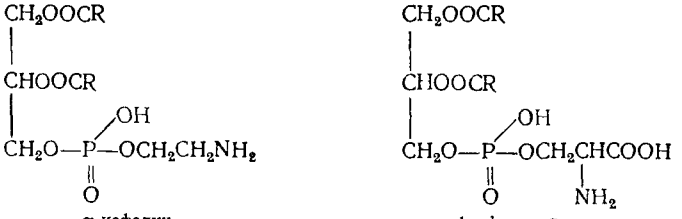
олеиновая кислоты. *L*-α-(Дипальмитил)-лецитин идентичен природному фосфатиду, выделенному из мозга, легких и селезенки.

При омылении α-лецитина образуются α- и β-глицерофосфорные кислоты: миграция остатка фосфорной кислоты, возможно, происходит за счет образования промежуточного циклического ортоэфира* (в схеме «хол.» обозначает остаток холина):



Выделение β-глицерофосфорной кислоты на ранних стадиях изучения строения лецитина было истолковано как возможность существования природного β-лецитина, однако, как следует из изложенного выше, этот вывод был не обоснован.

Кефалин (греч. *kephale* — голова), впервые выделенный из тканей головного мозга, является смесью фосфолипидов трех типов. Один из них, соединение V, отличается от лецитинов только тем, что в качестве основного компонента вместо холина в нем содержится этаноламин; в другом — фосфолипиде VI таким компонентом служит аминокислота — серин:



Фосфолипиды третьего типа отличаются тем, что они вовсе не содержат основного компонента; один из фосфолипидов этого типа был выделен из мозга Фольчем[1] (1949). В состав этого фосфолипида входят сложные эфиры жирных кислот, спиртовым компонентом которых служит инозитдифосфат.

Однако в настоящее время известно, что миграция фосфатных остатков эфиров катализируется в присутствии кислоты. Поэтому полученный Фольчем фосфат, по-видимому, представлял собой слож-

* Постернак показал, что таким образом протекает реакция и в ряду инозитов.

[1] Джорди Фольч (Фольч-Пи); родился в Барселоне (Испания); доктор медицины Барселонского университета.

ную смесь различных соединений. Баллу[1] (1961) подверг фосфолипид из мозга крупного рогатого скота мягкому щелочному гидролизу и получил наряду с инозитдифосфатом значительные количества трифосфатов и некоторое количество монофосфатов.

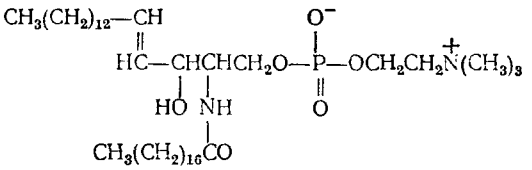
Баер (1951) синтезировал α-кефалин типа V конденсацией диацил-α-глицерилфосфорилхлорида II (стр. 620) с N-карбобензоксиэтаноламином $C_6H_5CH_2CONHCH_2CH_2OH$ с одновременным удалением защитной группировки путем гидрогенолиза (суммарный выход 48—51%).

В состав большого числа фосфатидов входит основание сфингозин:

$$CH_3(CH_2)_{12}CH{=}CHCH(OH)CH(NH_2)CH_2OH$$

Установлением строения этого соединения занимались Кленк[2] (1931) и Картер[3] (1942).

Липиды, содержащие это основание, называются сфинголипидами; они преобладают, в частности, в нервных тканях. Фосфосфингозиды, или сфингомиелины (греч. *sphingein* — крепко связывать и *myelos* — костный мозг)



содержат жирную кислоту, фосфорную кислоту и два основания — холин и сфингозин. Холин обычно связан с фосфорной кислотой, которая в свою очередь этерифицирует первичную спиртовую группу сфингозина, двойная связь в сфингозине имеет *транс*-конфигурацию (Штотц[4], 1953—1954).

В результате гидролиза сфингомиелина были получены только четыре кислоты: пальмитиновая, стеариновая, лигноцериновая и нервоновая (селахолевая):

$CH_3(CH_2)_{22}COOH$
лигноцериновая кислота

$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_{13}COOH$
нервоновая кислота

Недавно было показано, что природный сфингомиелин идентичен *D-эритро*-энантиомеру, синтезированному из 3-О-бензоил-*D*-сфингозина.

Цереброзиды, или гликосфингозиды, являются сложными липидами, содержащими сфингозин, жирную кислоту и сахар (*D*-глюкозу или *D*-галактозу); они отличаются от большинства сложных липидов тем, что не содержат фосфорную кислоту. Типы связи между мономерными структурными единицами в цереброзидах показаны в приводимой ниже формуле цереброзида:

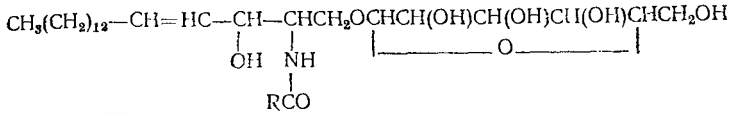
---

[1] Клинтон Э. Баллу; родился в 1923 г. в Кинг Хилле (Айдахо, США); доктор философии Висконсинского университета (ученик Линка).

[2] Эрист Кленк; родился в 1896 г. в Пфалцграфенвейлере (Германия); доктор философии Тюбингенского университета.

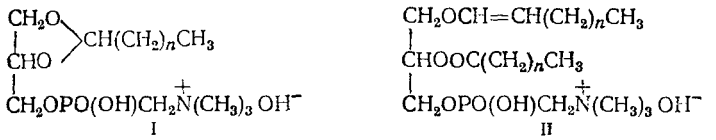
[3] Герберт Е. Картер; родился в 1910 г. в Муресвилле (штат Индиана, США); доктор философии Иллинойсского университета (ученик Марвела).

[4] Эльмер Х. Штотц; родился в 1911 г. в Бостоне (США); доктор философии Гарвардского университета (ученик Хестингса).

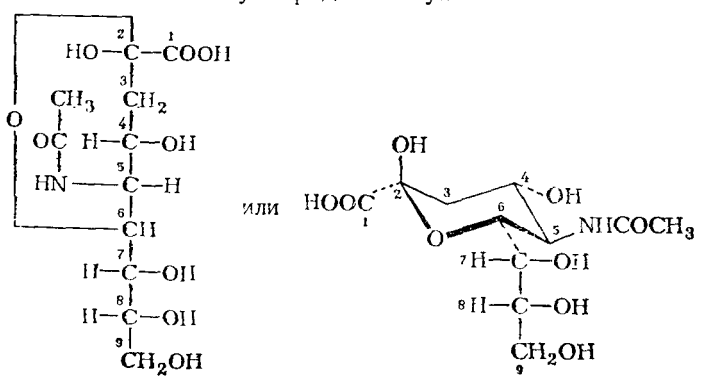


Известны следующие жирные кислоты, входящие в состав цереброзидов: лигноцериновая, α-оксилигноцериновая (цереброновая), нервоновая и α-оксинервоновая кислоты.

Плазмогены—фосфолипиды, которые при гидролизе дают жирный альдегид, — найдены в тканях млекопитающих (Фельген, 1939; Таннхаузер, 1951), а также, что удивительно, в гомогенной форме в морских анемонах и губках (Бергман[1], 1958, 1961). Фосфолипидная фракция морских анемонов всего западного побережья Северной Америки состоит из N-пальмитилсфингомиелина (20 частей) и плазмогена I (1 часть), являющегося ацеталем. В губках *Speciospongia vesparia* найден плазмоген, представляющий собой енольный эфир II.



Группой соединений, родственных цереброзидам, являются компоненты муцинов, сложные гликопротеиды, найденные в вязких секретах и тканях людей и животных, например в слюне, слизистой желудка, коже, сером веществе головного мозга и в спинном мозгу (липиды ганглия, ганглиозиды). Они содержат жирную кислоту, сфингозин, гексозу (как *D*-глюкозу, так и *D*-галактозу) и нейраминовую кислоту. Нейраминовая кислота в свободном виде неизвестна, но Кленк (1941) при нагревании ганглиозидов головного мозга с 5%-ным раствором хлористого водорода в метаноле (105 °С) выделил кристаллическую метоксинейраминовую кислоту. В 1954 г. Кленк выделил N-ацетилнейраминовую кислоту как побочный продукт при метанолизе муцина из подчелюстной железы крупного рогатого скота. Изучение строения этого соединения путем его расщепления до более простых соединений показало, что нейраминовая кислота представляет собой производное сахара с девятью атомами углерода—нонулозы:

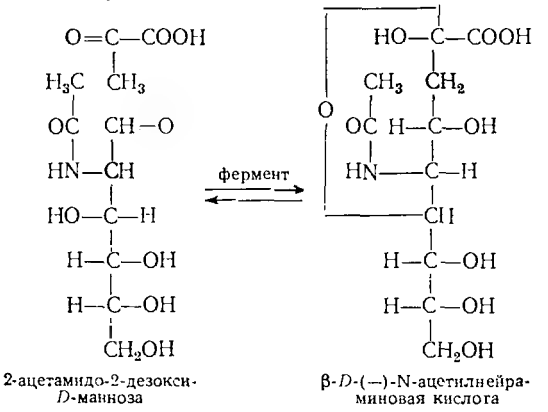


β-*D*-(−)-N-ацетилнейраминовая кислота

[1] Вернер Бергман (1904—1959); родился в Билефельде (Германия); доктор философии Геттингенского университета (ученик Виндауса); работал в Йельском университете.

Блике (1956) предположил, что нейраминовая кислота является продуктом альдольной конденсации гексозамина с пировиноградной кислотой. Действительно, расщепление N-ацетилнейраминовой кислоты, протекающее под действием ацетата никеля в пиридине, приводит к образованию наряду с другими продуктами 2-ацетамидо-2-дезокси-*D*-глюкозы. На основании этих данных для N-ацетилнейраминовой кислоты первоначально было предложено строение продукта альдольной конденсации пировиноградной кислоты и N-ацетил-*D*-глюкозамина.

Однако Роземан (1958) нашел, что в условиях расщепления N-ацетилнейраминовой кислоты 2-ацетамидо-2-дезоксипроизводные *D*-глюкозы и *D*-маннозы подвергаются обратимой эпимеризации и показал, что N-ацетил-*D*-глюкозамин, образующийся в результате химического расщепления N-ацетилнейраминовой кислоты, является артефактом. С другой стороны, ферментативное расщепление N-ацетилнейраминовой кислоты дает 2-ацетамидо-2-дезокси-*D*-маннозу; в присутствии пировиноградной кислоты и фермента последняя превращается в N-ацетилнейраминовую кислоту



2-ацетамидо-2-дезокси-*D*-манноза

β-*D*-(—)-N-ацетилнейраминовая кислота

2-Ацетамидо-2-дезокси-*D*-глюкоза не превращается в N-ацетилнейраминовую кислоту.

Наконец, Кун (1962) показал, что в отличие от ранее общепринятого мнения гидроксильная группа в N-ацетилнейраминовой кислоте у C_4 расположена справа в проекционной формуле Фишера или в конформационной формуле направлена вниз. Установлено, что объемные заместители в молекуле N-ацетилнейраминовой кислоты при C_2, C_5 и C_6 являются экваториальными.

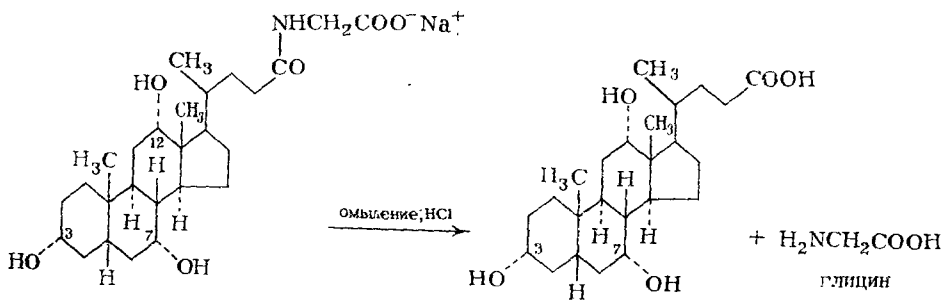
В обобщающей работе, опубликованной в 1960 г., Кун и сотрудники описали выделение с помощью хроматографии двух кристаллических ганглиозидов: G_1 и G_2. Из 350 *кг* мозга крупного рогатого скота было получено около 60 *г* G_1 и 45 *г* G_2. Позднее (1961) из того же источника были выделены ганглиозиды G_3 и G_4. Ганглиозид G_2 (т. пл. 190 °C), движущийся при хроматографировании быстрее других, содержит 2 *моль* галактозы и по 1 *моль* стеариновой кислоты, сфингозина, глюкозы, N-ацетилглюкозамина и N-ацетилнейраминовой кислоты (называемой также лактаминовой кислотой, поскольку она входит в состав олигосахарида, выделенного из молока и имеющего сходное строение с углеводной частью ганглиозида). Способ связи моносахаридных остатков друг с другом был частично установлен на основании результатов исчерпывающего метилирования иодистым ме-

тилом в присутствии окиси и гидроокиси бария в диметилформамиде, а также на основе результатов гидролиза и частичного ацетолиза.

Продолжаются исследования некоторых физиологических свойств кристаллических ганглиозидов: повышение температуры тела, увеличение устойчивости по отношению к палочке Коли, фиксация тетанус-токсина (токсин столбняка), расщепление ганглиозидов вирусами гриппа или ферментом, разрушающим рецепторы.

30.13 Неомыляемые липиды. — При омылении ткани мозга жиры, белки, фосфолипиды и сложные липиды в значительной степени превращаются в водорастворимые, но нерастворимые в эфире вещества. Экстракция эфиром щелочной смеси, образующейся в результате омыления, дает неомыляемую липидную фракцию, содержащую холестерин (строение и конформацию — см. том I; 5.12) и небольшое количество сопутствующих стероидов. Холестерин образуется при омылении всех тканей тела, включая и кровь, в 100 *мл* которой обычно содержится около 200 *мг* холестерина. Около 27% холестерина в крови находится в свободном состоянии, остальное количество этерифицировано жирными кислотами C_{16} и C_{18}. Общее количество холестерина, содержащегося в организме человека весом 65 *кг*, составляет около 250 *г*. Он образуется в организме в результате биосинтеза, а также (у плотоядных животных) поступает вместе с пищей.

Омыление бычьей желчи, последующее подкисление и экстракция дают смесь желчных кислот, главными компонентами которой являются холевая и дезоксихолевая кислоты (в последней отсутствует 7-α-гидроксильная группа). Эти кислоты присутствуют в желчи в виде натриевых солей амидных производных желчных кислот с глицином или таурином $H_2NCH_2CH_2SO_3H$:



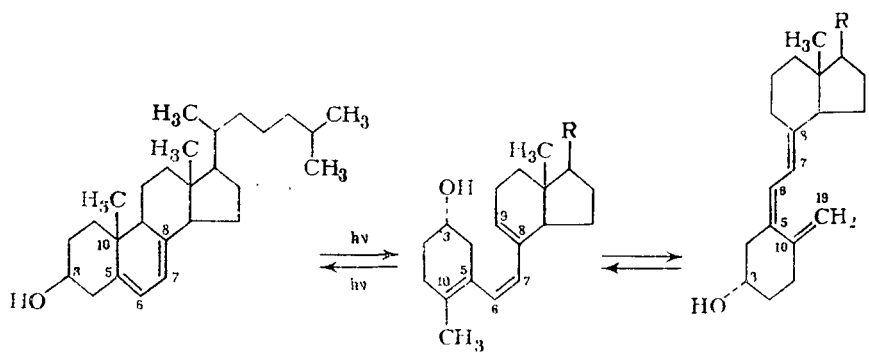
I

холевая кислота (желчная кислота)

Соотношение между липофильной углеводородной частью и гидрофильной ионной группировкой в амидных солях типа I таково, что эти соли являются поверхностно-активными агентами, способными в водной среде переводить липиды в коллоидные дисперсии. Желчь, поступающая в кишечник, эмульгирует нейтральные жиры и липоидные витамины пищи и тем самым облегчает их проникновение через стенки кишечника в кровь. Исследования, проведенные с использованием изотопной метки, показали, что холестерин является предшественником в биосинтезе желчных кислот и стероидных гормонов, однако желчь в нормальном организме содержит лишь следы свободного холестерина. В организме человека, а также некоторых животных, запас желчи накапливается в желчном пузыре, связанном с печенью (человек, овцы, крупный рогатый скот) или расположенном внутри печени (акула).

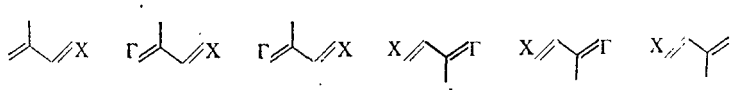
Иногда в желчном пузыре образуются желчные камни (у человека, крупного рогатого скота). Эти камни, вес которых в некоторых случаях достигает 78 *г* (человек), состоят на 80% из холестерина.

Стероидные гормоны, присутствующие в организме в ничтожном по сравнению с холестерином и желчными кислотами количестве и секретируемые в кровь, осуществляют контроль над специфическими процессами роста, нормального развития и функционирования организма. В семенниках вырабатывается андрогенный гормон тестостерон (см. том I; 12.24); яичники продуцируют эстрадиол и прогестерон (см. 15.35) наряду с другими сопутствующими стероидами, которых в настоящее время известно сорок один. Неомыляемая липидная фракция мочи содержит большой набор продуктов метаболизма стероидных гормонов. Первые известные андрогенные и эстрогенные гормоны, андростерон и эстрон, были выделены именно из мочи; они обладают меньшей активностью, чем истинные гормоны. Прогестерон был впервые выделен Бутенандтом (1934); из 625 *кг* яичников (50 000 свиней) было получено 20 *мг* чистого гормона. Виндаус (1935) идентифицировал витамин D_3 как продукт, образующийся при облучении стероидного предшественника, выделенного Брокманом (1936) из жира печени рыб. Дневная потребность в этом витамине составляет всего 5γ, но недостаток его в пище вызывает рахит—заболевание, характеризующееся размягчением костей. Исследования, проведенные Веллюзом и Хавингой[1] (1949—1960), показали, что облучение 7-дегидрохолестерина приводит в результате раскрытия кольца B к образованию провитамина, который при нагревании (50 °C) изомеризуется в витамин D_3:



7-дегидрохолестерин провитамин D_3 витамин D_3

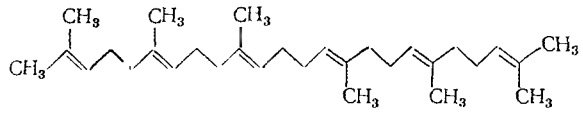
Другая группа неомыляемых липидов, присутствующая в незначительных количествах в отдельных тканях организма, имеет ту общую особенность, что их молекула может быть разделена на изопреновые структурные единицы. Сквален, C_{30}-изопреноид, найденный в жире печени акул, содержит шесть изопреновых единиц, связанных следующим образом: хвост—голова, хвост—голова, хвост—хвост, голова—хвост, голова—хвост:



составляющие изопреновые фрагменты

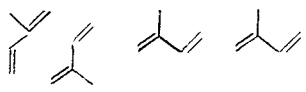
[1] Эгберт Хавинга; родился в 1909 г. в Амерсфорте (Голландия); доктор философии Утрехтского университета (ученик Кётля).

Структурную формулу сквалена легко получить путем 1,4-присоединения изопреновых единиц:

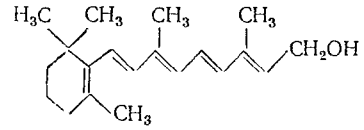


сквален

Сквален принадлежит к группе каротиноидов. Важным представителем этой группы является β-каротин—пигмент, который присутствует в зеленых листьях, в моркови, в соке плодов и растений и который обладает характерной красной окраской (в разбавленных растворах—желтой). β-Каротин $C_{40}H_{56}$ окисляется в печени, претерпевая разрыв в середине цепи с образованием витамина А($C_{20}H_{30}O$). Это соединение было выделено из жира печени рыб. Оно играет важную роль в процессах восприятия света сетчаткой глаз. Витамин А представляет собой первичный спирт аллильного ряда, образующийся из четырех изопреновых единиц, связанных по типу хвост—голова:

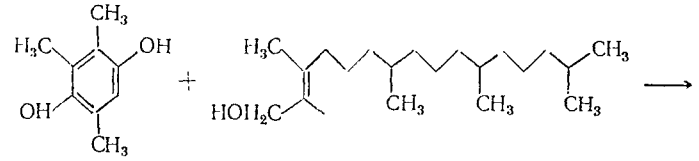


составляющие изопреновые фрагменты



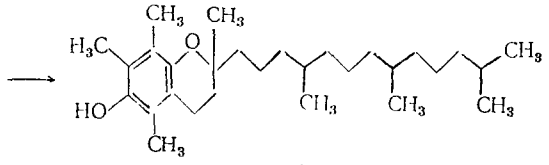
витамин А

α-Токоферол, витамин Е, — фактор, устраняющий бесплодие у крыс; необходимость его для человека не установлена. Витамин Е был выделен из неомыляемой липидной фракции масла проростков пшеницы, а также из печени. Синтез α-токоферола был осуществлен путем конденсации триметилгидрохинона с изопреноидным спиртом фитолом $C_{20}H_{40}O$, образующимся при омылении хлорофилла (см. 29.29):



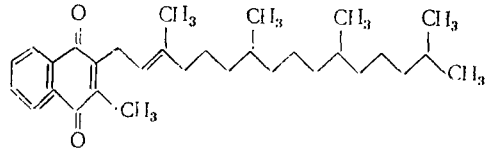
триметилгидрохинон

фитол



α-токоферол

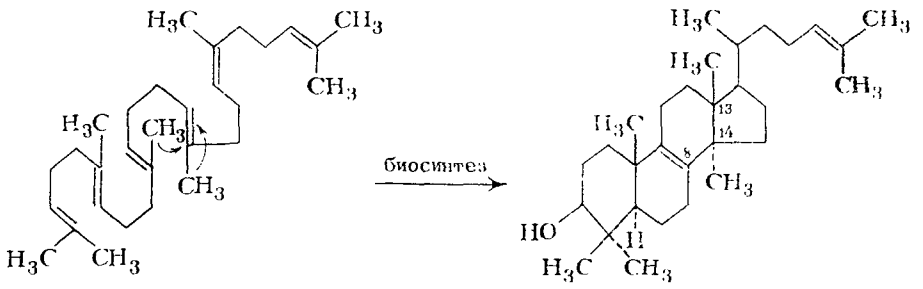
Фитильную группу содержат также витамин K_1; в этом случае она связана с ядром нафтохинона:



витамин K_1

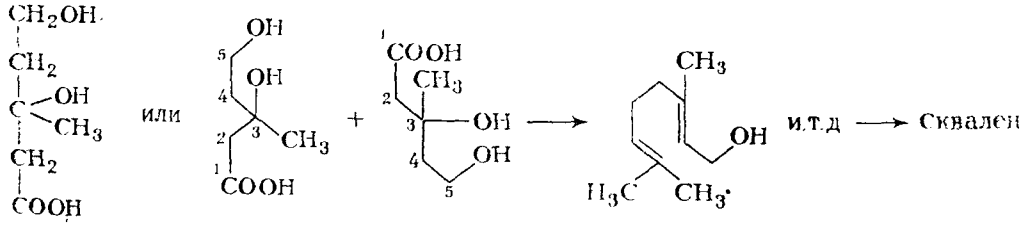
Синтез витамина K_1 был проведен аналогичным образом, исходя из фитола. Витамин K_1 применяется в терапии как фактор, ускоряющий свертывание крови. Новорожденные младенцы, предрасположенные к кровотечению, могут умереть от булавочного укола, так как они еще не получают с пищей достаточное количество кровеостанавливающего фактора. В операциях по удалению раковых новообразований, затрудняющих ток желчи, также может возникать опасность аналогичного кровотечения из-за отсутствия амидных производных желчных кислот, эмульгирующих витамин K_1, поступающий с пищей.

Исследования Блоха[1] и Корнфорта, а также Попьяка (1950—1960) по биосинтезу холестерина из $^{14}CH_3COOH$ и $CH_3{}^{14}COOH$ неожиданно выявили, что нециклический углеводород C_{30} сквален и C_{30}-триметилстероид ланостерин являются промежуточными продуктами при биосинтезе холестерина. Циклизация сквалена в ланостерин сопровождается миграцией обоих метильных групп, как это показано на схеме:

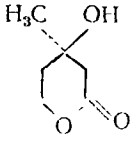


сквален ланостерин

При превращении ланостерина в холестерин элиминируются 4,4- и 14-α-метильные группы, происходит насыщение двойной связи в боковой цепи и миграция двойной связи из положения 8, 9 в положение 5, 6. Выделено несколько промежуточных продуктов этих превращений. Мевалоновая кислота, являющаяся, по-видимому, ключевым промежуточным соединением в биосинтезе сквалена, была открыта в 1956 г. как фактор роста лактобактерий. Эта кислота теряет карбоксильную группу, превращаясь в C_5-структурную единицу; конденсация шести таких C_5-единиц приводит к сквалену. Ниже дана неполная схема перехода от мевалоновой кислоты к сквалену:



Конфигурация мевалонолактона установлена Аригони (1960):



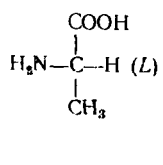
[1] Конрад Э. Блох; родился в 1912 г. в Нейссе (Германия); доктор философии Колумбийского университета (ученик Шёнхеймера)..

Глава 31*

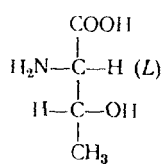
БЕЛКИ

Белки, или протеины, получили свое название от греческого слова proteios — первичный, так как эти вещества встречаются во всех формах живой материи. Некоторые белки играют роль опорных структур в живых организмах, другие транспортируют жиры в кровеносной системе, являются гормонами, ферментами, переносчиками кислорода из легких в ткани. Так как все белки построены из аминокислот и при гидролизе дают смесь аминокислот, прежде всего будет рассмотрена химия этих структурных звеньев.

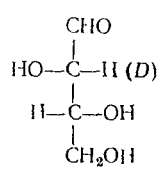
31.1 Обычные аминокислоты. — При гидролизе белков были получены двадцать различных аминокислот (см. табл. 39), все они являются α-аминокислотами, у всех, за исключением глицина, α-углеродный атом асимметричен. Первой исследованной аминокислотой был глицин. При гидролизе желатины Браконно (1820), пытаясь показать, что этот материал, подобно целлюлозе, дает при расщеплении сахар, выделил вещество, которое он назвал за его сладкий вкус глицином (греч. glykys — сладкий). Прошло восемнадцать лет, прежде чем было обнаружено, что полученный из желатина «сахар» содержит азот. Большинству остальных аминокислот было также дано название, оканчивающееся на -ин (амин). Некоторые названия отражают структурные соотношения. Так, название аланин составлено из **альдегида** + окончание **-ин** со вставкой между ними слога **ан.** Аланин и все высшие аминокислоты принадлежат к *L*-ряду. Треонин, названный так за структурную аналогию с *D*-треозой, принадлежит к *L*-ряду аминокислот (соответственно *D*-ряду сахаров).



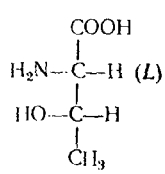
L-(+)-аланин



L-(−)-треонин (природный)



D-треоза



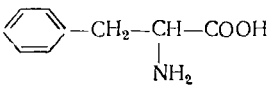
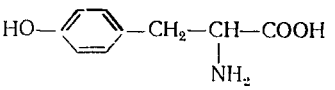
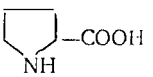
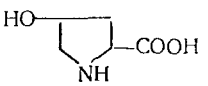
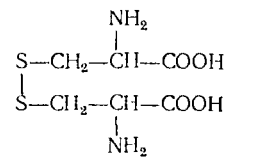
L-аллотреонин

---

* Перевод Э. И. Будовского.

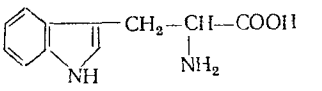
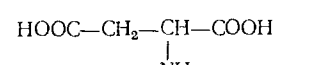
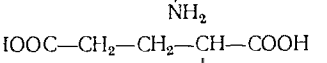
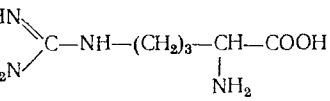
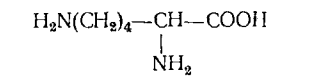
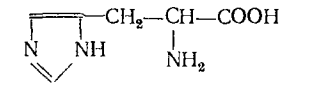
Таблица 39

Аминокислоты, наиболее часто встречающиеся в белках

Аминокислота	Сокращенное обозначение	Формула	Изоэлектрическая точка	R_f^*
Глицин	гли	H_2N-CH_2-COOH	5,97	0,41
Аланин	ала	$CH_3-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{\vert}{CH}}-COOH$	6,00	0,60
Валин	вал	$(CH_3)_2CH-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{\vert}{CH}}-COOH$	5,96	0,78
Лейцин	лей	$(CH_3)_2CH-CH_2-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{\vert}{CH}}-COOH$	6,02	0,84
Изолейцин	изл	$CH_3-CH_2-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{CH}}-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{\vert}{CH}}-COOH$	5,98	0,84
Фенилаланин	фен		5,48	0,85
Тирозин	тир		5,66	0,51
Пролин	про		6,30	0,88
Оксипролин	оксипро		5,83	0,63
Серин	сер	$CH_2OH-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{\vert}{CH}}-COOH$	5,68	0,36
Треонин	тре	$CH_3-\underset{\displaystyle OH}{\underset{\vert}{CH}}-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{\vert}{CH}}-COOH$	—	0,50
Цистеин	цис—SH	$HS-CH_2-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{\vert}{CH}}-COOH$	5,05	—
Цистин	цис—S цис—S		4,8	0,03
Метионин	мет	$CH_3S(CH_2)_2-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{\vert}{CH}}-COOH$	5,74	0,81

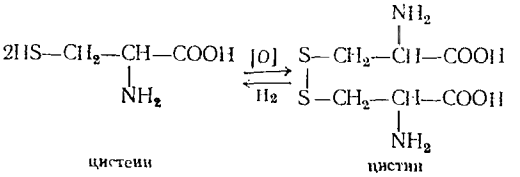
* В 77%-ном этиловом спирте.

Продолжение табл. 39

Аминокислота	Сокращенное обозначение	Формула	Изоэлектрическая точка	R_f^*
Триптофан	три		5,89	0,75
Аспарагиновая кислота	асп		2,77	0,19
Глутаминовая кислота	глу		3,22	0,31
Аргинин	арг		10,76	0,89
Лизин	лиз		9,74	0,81
Гистидин	гис		7,59	0,69

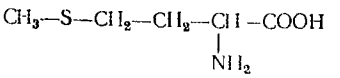
* В 77%-ном этиловом спирте.

Валин — производное изовалериановой кислоты, пролин — **пирролидин**-2-карбоновой кислоты. Лейцин $(CH_3)_2CHCH_2CH(NH_2)COOH$ может быть сравнительно легко очищен, поскольку он значительно менее растворим, чем другие нейтральные (биполярные) аминокислоты. Он был назван в соответствии со своей окраской лейцином (греч. leukos — белый), так как в пору его выделения из мышечной ткани (1820) белый цвет не считался, по-видимому, характерным свойством веществ, полученных из природных объектов. Некоторые аминокислоты получили название по источнику, из которого они впервые были выделены. Так, труднорастворимый дисульфид цистин (греч. kystis—пузырь) был выделен впервые из камней мочевого пузыря и лишь позже (1899) было найдено, что он является компонентом белков (например, волос). При восстановлении дисульфида цистина получается 2 *моль* цистеина, представляющего собой β-сульфгидрильное производное аланина:



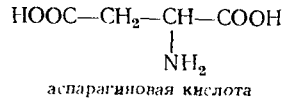
цистеин цистин

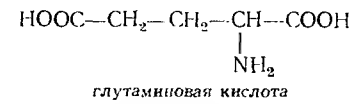
Метионин представляет собой S-метиловый эфир гомоцистеина:

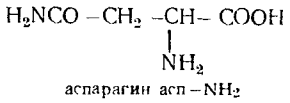


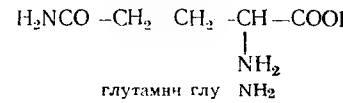
Его название составлено следующим образом: **метил + тио + ин**.

Серин, оксианалог цистеина, является наряду с глицином и аланином основным компонентом шелка (лат. serieus—шелковистый). Тирозин был впервые получен из сыра (греч. tyros — сыр). Триптофан был выделен как продукт переваривания белка трипсином, однако неясно, что выражает последний слог фан. Это окончание обычно используют, когда хотят указать, что одно вещество схоже с другим. Аспарагиновая и глутаминовая кислоты встречаются в некоторых белках также и в виде амидов — аспарагина и глутамина. Названия указывают на первичный источник выделения аспарагина — из спаржи (*asparagus*), глутамина — из клейковины (*gluten*):


аспарагиновая кислота

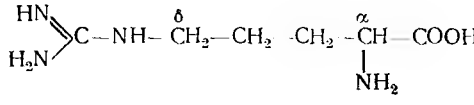

глутаминовая кислота

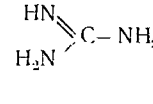

аспарагин асп—NH_2

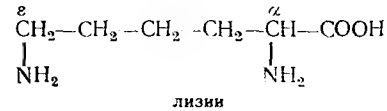

глутамин глу NH_2

Хотя глутаминовая кислота является α-аминопроизводным глутаровой кислоты, название глутаровой кислоты произведено из названий глутаминовой+винной кислот (тартрат).

В трех компонентах белков — аргинине, гуанидине и лизине


аргинин

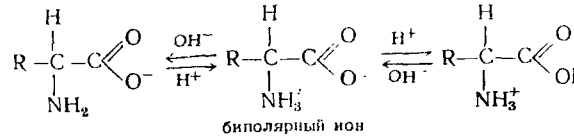

гуанидин


лизин

основных групп больше, чем кислотных. Наиболее основная аминокислота аргинин — α-амино-δ-гуанидилвалериановая кислота была впервые выделена в виде серебряной соли. Название аргинин произведено от латинского слова **argentum** — серебро и от слова гуанид**ин.** Лизин — α,ε-диаминокапроновая кислота как продукт гидролиза получила название от греческого слова lysis — расщепление.

Название более редкого белкового компонента — гистидина происходит от греч. histon — ткань; эта аминокислота содержит слабоосновное ядро имидазола (см. табл. 39).

Типичным представителем нейтральных аминокислот (верхняя часть табл. 39) является глицин. В электрическом поле глицин мигрирует к катоду, если раствор кислый, и к аноду, если раствор щелочной. При pH=5,97 в изоэлектрической точке глицин не движется, поскольку в этих условиях он представляет собой нейтральный биполярный ион:


биполярный ион

Ионный характер нейтральных аминокислот подтверждается относительно высокой температурой плавления, низкой летучестью, хоро-

шей растворимостью в воде, плохой растворимостью в абсолютном этиловом спирте и полной нерастворимостью в эфире.

Изоэлектрические точки нейтральных аминокислот лежат в пределах 5,0—6,3; для кислых аминокислот в пределах 2,8—3,2; для основных 7,6—10,8.

Константы кислотной и основной диссоциаций принято выражать отрицательным логарифмом обычной константы кислотности K. Для кислот величина pK соответствует числовому значению $pK_к$. У основных соединений, таких, как метиламин, группировка $CH_3NH_3^+$ может диссоциировать, давая протон, константа кислотности в этом случае выражается уравнением (1) и связана с $pK_о$ уравнением (2), выведенным на основании константы ионизации воды:

$$K = \frac{[CH_3NH_2][H^+]}{[CH_3NH_3^+]} \qquad (1)$$

$$pK = 14 - pK_о \qquad (2)$$

Кривая, снятая на pH-метре при титровании глицина щелочью, имеет два перегиба, по которым можно определить $pK_1 = 2{,}4$ и $pK_2 = 9{,}8$; первая величина характеризует ионизацию карбоксильной группы, вторая — аммониевой группы.

В сильнокислой среде глицин существует в виде положительно заряженного иона *а*:

$$\underset{а}{H_3\overset{+}{N}CH_2COOH} \underset{+H^+,\ pK_1=2{,}4}{\overset{-H^+}{\rightleftharpoons}} \underset{б}{H_3\overset{+}{N}CH_2COO^-} \underset{+H^+,\ pK_2=9{,}8}{\overset{-H^+}{\rightleftharpoons}} \underset{в}{H_2NCH_2COO^-}$$

Положительный заряд на азоте отталкивает протон от карбоксильной группы, вследствие чего соединение является гораздо более сильной кислотой, чем уксусная кислота ($pK = 4{,}76$). Вследствие этого нейтральный биполярный ион *б* образуется при более низком значении pH, чем то, которое требуется для превращения уксусной кислоты в ацетат-ион. Электростатический эффект должен противодействовать потере второго протона при ионизации биполярного иона с образованием аниона *в*. Тот факт, что значение pK_2 у глицина меньше, чем у метиламина ($pK = 10{,}6$), может быть приписан влиянию соседней карбоксильной группы. Этиловый эфир глицина $H_2N—CH_2—COOC_2H_5$, в котором нет электростатического эффекта, является гораздо более слабым основанием ($pK = 7{,}7$).

Константы кислотности аланина, лейцина, валина и других моноаминомонокарбоновых кислот очень близки к таковым для глицина.

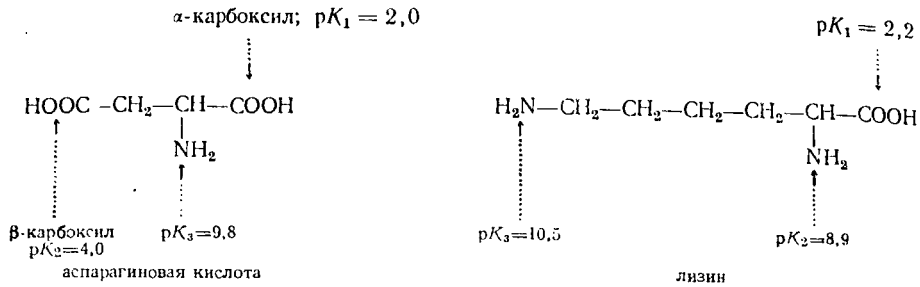
Дипептид глицилглицин слабее глицина и как кислота, и как основание, что видно из соответствующих констант, написанных под формулой соединения около групп, к которым эти константы относятся:

$$\underset{(pK_2 = 9{,}8)}{\underset{\text{глицин}}{H_3\overset{+}{N}—CH_2—COOH}} \qquad \underset{(pK_1 = 2{,}4)}{}$$

$$\underset{(pK_2 = 8{,}2)}{\underset{\text{глицилглицин}}{H_3\overset{+}{N}CH_2CO—NHCH_2COOH}} \qquad \underset{(pK_1 = 3{,}1)}{}$$

Изменение в каждом случае может быть приписано увеличению расстояния между функциональными группами и соответственно ослаблению электростатического эффекта. Типичные значения pK для

кислых и основных аминокислот показаны на примере аспарагиновой кислоты и лизина:



Свойства белков зависят как от электрических свойств, так и от растворимости составляющих их аминокислот (табл. 40). В ряду глицин — аланин — валин — лейцин — изолейцин растворимость в воде заметно уменьшается по мере увеличения алкильной группы и соответственно молекулярного веса; изолейцин растворим почти в два раза лучше, чем лейцин. Лейцин, содержащий большую липофильную изобутильную группу, может быть экстрагирован горячим бутиловым спиртом из смеси с глицином. По непонятной причине циклическая структура пролина придает молекуле необычайно высокую растворимость в воде и этиловом спирте, в то время как валин, молекулярный вес которого примерно такой же, растворяется значительно хуже. Растворимость цистина в воде необычно мала, вероятно, вследствие образования хелатов (см. стр 640).

Таблица 40

Растворимость аминокислот

Аминокислота	Мол. вес.	Растворимость при 25 °С г/100 мл		R_f
		вода	этиловый спирт абсолютный	
Глицин	75,07	25,0	0,06	0,41
Аланин	89,09	16,7	—	0,61
Валин	117,15	8,8	—	0,78
Лейцин	131,17	2,4	0,07	0,84
Изолейцин	131,17	4,1	—	0,84
Пролин	115,13	162	67	0,88
Цистин	240,30	0,006	—	0,03

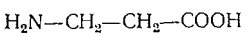
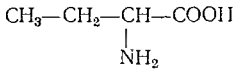
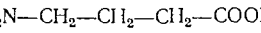
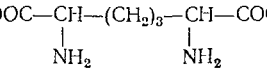
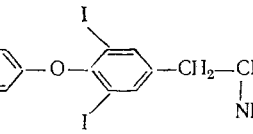
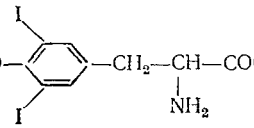
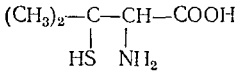
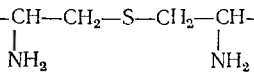
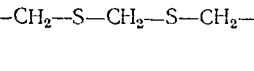
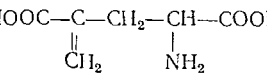
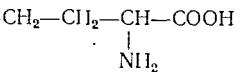
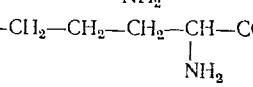
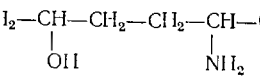
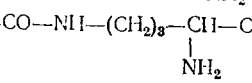
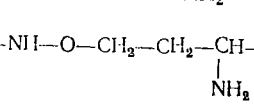
Помимо приведенных ранее двадцати важнейших аминокислот (и двух амидов: аспарагина и глутамина), в состав нескольких белков или небелковых природных продуктов входят и другие, необычные аминокислоты. Некоторые из них приведены в табл. 41.

Виеванат (1960) нашел, что оксилизин входит в состав не только коллагена, но также трипсина и химотрипсина.

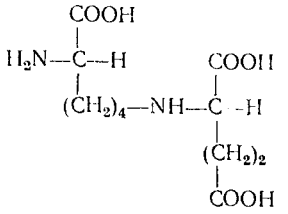
Недавно из водного экстракта пекарских и пивных дрожжей была выделена новая аминокислота, имеющая строение, отвечающее формуле I. Она составлена из остатков *L*-лизина и глутаровой кислоты и на-

Таблица 41

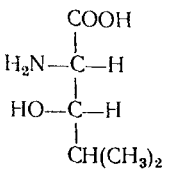
Необычные аминокислоты

Аминокислота	Формула	Источник выделения
β-Аланин		Пантотеновая кислота
α-Аминомасляная кислота		*Corynebacterium diphteriae*
γ-Аминомасляная кислота		Бактерии, растения, дрожжи
α,ε-Диаминопимелиновая кислота		*Coryn · dipht*
Тироксин		Тиреоглобин
Дииодтирозин		Тиреоглобин
β-Тиовалин		Пенициллины
Лантионин		Субтилин
Дьенколовая кислота		Дьенколовые бобы
γ-Метилиденглутаминовая кислота		Земляной орех
α,γ-Диаминомасляная кислота		Полимиксины
Орнитин		Полипептиды
Оксилизин		Коллаген
Цитруллин		Арбуз, казеин
Канаванин		Соевые бобы

звана *L*-сахаропином (Ларсен, 1961–1962). Структура I была доказана синтезом *L*-сахаропина из 2-кетоглутаровой кислоты, цианида калия и N^2-(*n*-толуолсульфо-)-*L*-лизина с последующим отделением *L*-изомера от *D*-сахаропина:



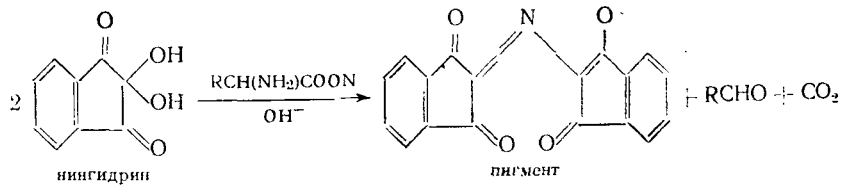
I



II

Другая аминокислота — *эритро*-β-окси-*L*-лейцин II была получена при кислотном гидролизе антибиотика теломицина. Ее строение было подтверждено встречным синтезом (Шихан, 1962).

31.2 Хроматография на бумаге. — Этот метод, введенный Мартином[1] и Синджем[2] в 1944 г., используемый теперь во всех областях химии, применим, в частности, для идентификации компонентов смеси аминокислот с ди- и трипептидами, получаемой при частичном гидролизе белков и полипептидов. Компоненты гидролизата распределяются между водой, адсорбированной на целлюлозе и являющейся неподвижной фазой, и органическим растворителем, подвижной фазой (например, водный этиловый спирт, бутиловый спирт, фенол), которая движется вдоль листа вверх или вниз, — восходящий или нисходящий способы. Более липофильные аминокислоты сильнее увлекаются органическим растворителем, более гидрофильные — проявляют бо́льшую тенденцию связываться с неподвижной водной фазой. Гомологичные соединения, отличающиеся даже на одно метиленовое звено, движутся с различной скоростью и легко могут быть разделены. По окончании хроматографии бумагу высушивают и опрыскивают нингидрином для проявления аминокислот в виде окрашенных пятен. Нингидрин (2-гидрат индантриона-1,2,3) окисляет аминокислоты до RCHO, NH_3 и CO_2. Образующееся дигидросоединение при взаимодействии с аммиаком образует соответствующий пигмент:



нингидрин пигмент

Отношение расстояния, пройденного аминокислотой от места нанесения на бумагу (старта), к расстоянию, пройденному растворителем, обозначается R_f (подвижность) и является постоянной величиной, характерной для каждого соединения. По усовершенствованному методу гидролизат наносят в углу листа бумаги, хроматограмму проявляют пропусканием одного растворителя по оси *x*, а затем другого раствори-

[1] Артур Джон Портер Мартин; родился в 1910 г., лауреат Нобелевской премии 1952 г.

[2] Ричард Лоуренс Миллингтон Синдж; родился в 1914 г. в Ливерпуле (Англия); доктор философии Кембриджского университета (ученик Пири); лауреат Нобелевской премии 1952 г.

теля по оси y (двухмерная хроматография). Этим путем удается достичь лучшего разделения компонентов.

Значения R_f, приведенные в табл. 39, представлены также в виде графика на рис. 23.

Из рисунка видно, какое влияние оказывают специфические группы на липофильно-гидрофильный баланс белка. Величина R_f возрастает с увеличением молекулярного веса, причем для аминокислот с неразветвленной цепью величина R_f несколько больше, чем для соответствующих изомеров с разветвленной цепью. Введение в молекулу полярных групп снижает подвижность соединения.

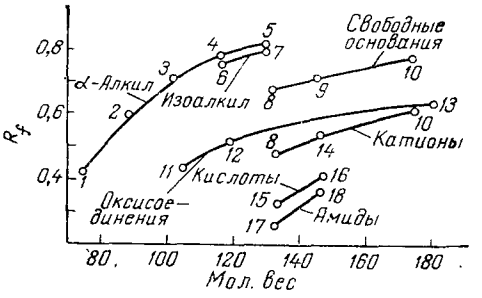
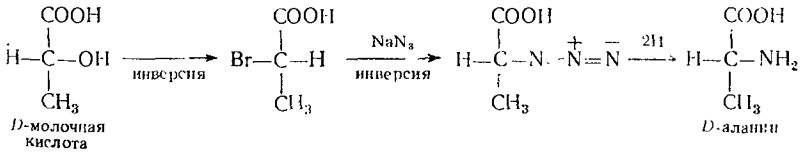


Рис. 23. Влияние молекулярного веса аминокислот на их подвижность в 77%-ном этиловом спирте:

1 — глицин; *2* — аланин; *3* — α-аминомасляная кислота; *4* — норвалин; *5* — норлейцин; *6* — валин; *7* — лейцин; *8* — орнитин; *9* — лизин; *10* — аргинин; *11* — серин; *12* — треонин; *13* — тирозин; *14* — лизин; *15* — аспарагиновая кислота; *16* — глутаминовая кислота; *17* — аспарагин, *18* — глутамин.

Бреннер[1] (1961) описал метод тонкослойной хроматографии для быстрого разделения и определения 22 аминокислот белковых гидролизатов.

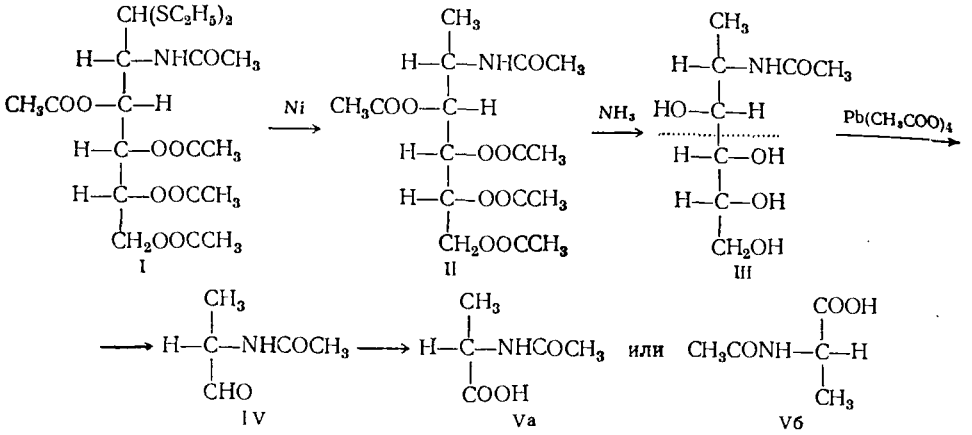
31.3 Оптическая активность. Работами школы Э. Фишера, Каррера и Левина (1907—1930) путем соответствующих превращений, не затрагивающих асимметрический центр, было показано, что все аминокислоты в белках имеют одинаковую конфигурацию при α-углеродном атоме. Интересно отметить, что один из двух подходов к установлению стереохимического соотношения между аминокислотами и соответствующими сахарами включает умышленное проведение реакции по асимметрическому центру. Хьюз и Ингольд (1937) показали, что реакция S_N2 неизбежно сопровождается вальденовским обращением и что взаимодействие галоидпроизводных с азидом натрия может быть проведено так, чтобы исключить бимолекулярное замещение. Этим методом авторы превратили *D*-молочную кислоту в вещество, оказавшееся неприродным аланином; отсюда природному аланину была приписана *L*-конфигурация:



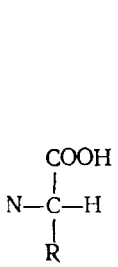
Волфром (1949) подтвердил эти соотношения, исходя из *D*-глюкозамина (2-амино-2-дезокси-*D*-глюкозы). Из N-ацетил-*D*-глюкозамина реакцией с этилмеркаптаном был получен дитиокеталь, пентаацетат I которого был обессерен с помощью никеля Ренея до соединения II. О-Ацетильные группы затем избирательно удаляли действием аммиака и полученное N-ацетилпроизводное III подвергали окислительному расщеплению тетраацетатом свинца. Далее альдегид IV окисляли бромной водой до кислоты, имеющей конфигурацию Va (или, что то же, —Vб).

[1] Макс Бреннер; родился в 1915 г. в Шюре (Швейцария); доктор философии Высшей технической школы в Цюрихе (ученик Ружички).

Идентичность соединения V ацетильному производному природного аланина подтверждает принадлежность последнего к *L*-ряду:



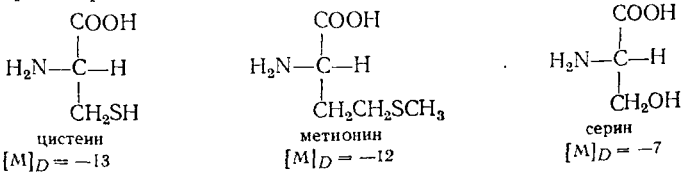
Молекулярное вращение аминокислот имеет ряд особенностей. Ниже приведены значения вращения одиннадцати аминокислот, для которых $[M]_D$ лежит в пределах от —14 до +22:



Кислоты	*R*	$[M]_D$
Аланин	CH_3	+ 2
α-Аминомасляная кислота	CH_2CH_3	+ 8
Валин	$CH(CH_3)_2$	+ 7
Лейцин	$CH_2CH(CH_3)_2$	—14
Изолейцин	$CH(CH_3)CH_2CH_3$	+15
Аллоизолейцин	$CH(CH_3)CH_2CH_3$	+18
Аспарагиновая кислота	CH_2COOH	+ 6
Глутаминовая кислота	CH_2CH_2COOH	+17
Орнитин	$CH_2CH_2CH_2NH_2$	+15
Лизин	$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$	+21
Аргинин	$CH_2CH_2CH_2NHCNH_2$ (NH)	+22

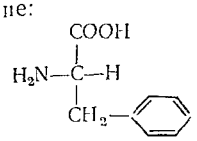
Внутри этой группы в каждой из аминокислот боковая цепь R — алкил или алкильный радикал, содержащий атомы кислорода или азота, обычно удаленные от центра асимметрии на два или более углеродных атома.

Одиннадцать аминокислот данной группы обладают весьма малым вращением и при стандартных условиях все, за исключением лейцина, являются правовращающими. Цистеин, метионин и серин

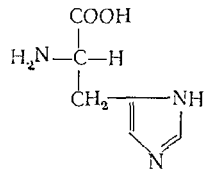


составляют небольшую группу аминокислот со слабым левым вращением. Эти соединения содержат в качестве заместителя у первого или второго углеродного атома алкильной группы серу или кислород.

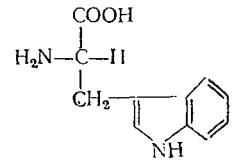
Аминокислоты третьей группы, включающей фенилаланин, гистидин и триптофан, имеют почти одинаковое резко выраженное левое вращение:



фенилаланин
$[M]_D = -58$



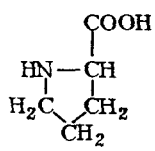
гистидин
$[M]_D = -61$



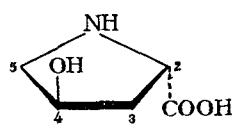
триптофан
$[M]_D = -62$

Ароматическое кольцо в этих соединениях — бензольное, имидазольное и индольное — удалено только на один углеродный атом от асимметрического центра и оказывает влияние на величину угла вращения вследствие наличия сопряженной ненасыщенной системы, сильно адсорбирующей свет. Пролин обладает бóльшим вращением, чем все природные аминокислоты перечисленных выше трех групп. В данном соединении асимметрический атом углерода входит в пятичленный цикл. Это подтверждает общее правило — образование цикла ведет к существенному увеличению оптического вращения. Возможно, что бóльшая вращательная способность пролина в сравнении с его нециклическим аналогом объясняется бóльшей жесткостью циклической асимметрической системы. (В качестве аналогии можно указать на тот факт, что пропеллер из мягкой резины имеет гораздо меньшую тягу, чем металлический пропеллер.)

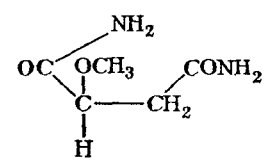
Конфигурация оксипролина была установлена Хадсоном[1] и Нейбергером (1950) путем расщепления этого соединения до известного диамида (—)-метоксиянтарной кислоты:



пролин
$[M_D] = -98$



оксипролин
$[M_D] = -100$

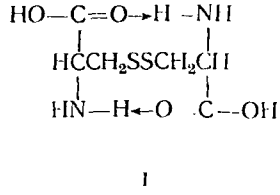


В молекуле оксипролина конфигурация при C_2 такая же, как и у пролина и других природных аминокислот, а гидроксильная группа находится в транс-положении по отношению к карбоксильной группе.

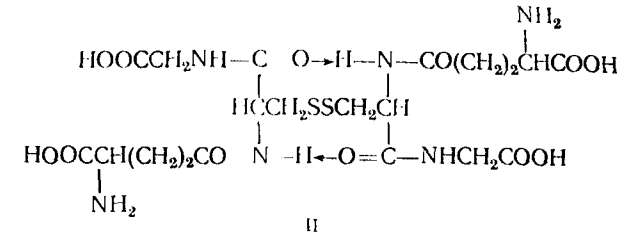
Поразительно высокая вращательная способность цистина ($[M]_D = -662$) в сравнении со слабым вращением у восстановленного продукта — цистеина ($[M]_D = -13$) привлекла в свое время внимание Вант-Гоффа (1898), который приводит это сравнение в своем труде в разделе «Выдающиеся случаи» и комментирует его следующим образом: «Малая вращательная способность цистеина ($[\alpha]_D = -8°$), характерная для аминокислот, сохраняется при замещении сульфгидрильного водорода на фенил, бромфенил или ацетил [в последнем случае $[\alpha]_D = -7°$]. После окисления до цистина мы получаем огромное значение $[\alpha]_D$, равное —214°». В 1950 г. одним из авторов настоящей книги было высказано предположение, что аномально высокое

[1] Клод С. Хадсон (1881—1952); родился в Атланте (США); доктор философии Принстонского университета.

вращение цистина вызвано тем, что в нейтральном растворе он присутствует в виде хелатной эндоциклической структуры I:



I



II

Это предположение основывается на том, что трипептид глутатион в дисульфидной форме, по-видимому, также имеет циклическое строение, отвечающее формуле II, и подтверждается следующими наблюдениями. Цистин обладает максимальным молекулярным вращением вблизи изоэлектрической точки ($[M]_{5641} = -785$; pH = 3—7), при сдвиге в более кислую или щелочную область вращение понижается: $[M]_{5641} = -643$ при pH = 2; $[M]_{5641} = -168$ при pH = 12. Горовиц[1] (1961) приписывает большие изменения $[\alpha]_D$, происходящие при расщеплении надмуравьиной кислотой дисульфидных мостиков в белках, богатых цистином, деструкции жестких цистиновых структур, образуемых за счет водородных связей.

31.4 Анализ белков. — Белки обычно гидролизуют кипячением с 20%-ной соляной кислотой или 35%-ной серной кислотой. Щелочной гидролиз сопровождается глубокой рацемизацией и применяется только при определении триптофана и тирозина, чувствительных к минеральным кислотам. Ферментативный гидролиз протекает медленно и, вероятно, не полностью, однако он не осложняется деструкцией лабильных продуктов, образующихся при гидролизе. Если аспарагиновая и глутаминовая кислоты присутствуют в белке в виде амидов, то кислотный гидролиз превращает амидный азот в соответствующие аммонийные соли. Методом Кьельдаля определяют количество общего азота; содержание амидного азота устанавливают подщелачиванием аликвотной порции и отгонкой аммиака в отмеренный объем титрованной кислоты. В этом случае количество аммиака соответствует количеству присутствующих в белке амидов дикарбоновых аминокислот.

Связь амидного азота с γ-карбоксильной группой аспарагиновой кислоты и δ-карбоксильной группой глутаминовой кислоты доказана выделением аспарагина и глутамина после ферментативного гидролиза белка. Количество первичных аминогрупп в белке или в гидролизате может быть точно определено микрометодом Ван-Слайка (1911). Кислота, содержащая первичную аминогруппу, реагирует с азотистой кислотой с количественным выделением азота; последний определяется манометрически. В лизине и α- и ε-аминогруппы могут быть определены по Ван-Слайку, в аргинине реагирует только α-аминогруппа и не реагирует гуанидогруппа; NH-группы пролина, триптофана и гистидина в этих условиях азот не выделяют; глутамин дает 2 *моль* азота. Этот метод может быть применен для анализа гидролизата, осаждаемого фосфорновольфрамовой кислотой. Осадок содержит три основные аминокислоты и цистин, количество которого может быть вычислено, исходя из результатов анализа общего азота (по Кьельдалю) и опре-

[1] Феликс Горовиц; родился в 1896 г. в Праге (Чехословакия); доктор медицины и доктор наук Пражского университета (ученик Р. фон Зейнека).

деления серы. Аргинин определяют при кипячении осадка с едким натром. В этих условиях два атома азота аргинина (из гуанидогруппы) отщепляются в виде аммиака. Содержание гистидина может быть рассчитано по результатам вышеуказанных анализов и дополнительно проведенного определения азота по Ван-Слайку, поскольку общее количество азота не совпадает с количеством, определяемым при помощи азотистой кислоты, которая выявляет три четверти азота аргинина и две трети азота гистидина.

β-Окси- α-аминокислоты серин и треонин могут быть определены расщеплением иодной кислотой. Количество аммиака, выделяющееся при этом, соответствует суммарному содержанию обеих аминокислот:

$$R{-}\underset{\underset{OH}{|}}{CH}{-}\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}{-}COOH \xrightarrow{HIO_4} RCHO + NH_3 + OCH{-}COOH$$

Содержание каждой из кислот в отдельности может быть определено по количеству формальдегида или ацетальдегида, выделяющихся при обработке серина и треонина соответственно. Содержание цистина в гидролизате устанавливают по глубине окраски, возникающей при добавлении натриевой соли 1,2-нафтохинон-4-сульфокислоты и гидросульфита натрия (реактив Сюлливана). *n*-Диметиламинобензальдегид (реактив Эрлиха) является специфическим реагентом на индольное ядро триптофана.

31.5 Аминокислотный состав белков. — Анализ гидролизата белков, содержащего до двадцати различных аминокислот (см. табл. 39), является чрезвычайно сложной задачей. Риттенберг[1] (1940) разработал метод изотопного разбавления, согласно которому радиоактивную кислоту определенной удельной активности, например меченую глутаминовую кислоту, добавляют в известном количестве к анализируемой смеси, после чего выделяют глутаминовую кислоту обычным образом. Так как химические свойства природной и меченой кислоты одинаковы, то выделяемое вещество является смесью добавленной аминокислоты и первоначально присутствовавшей в пробе. Количество кислоты в гидролизате вычисляют по изотопному составу выделенной кислоты. Если добавляется рацемическая меченая кислота, то аминокислоты гидролизата перед выделением рацемизуют или же из выделенного рацемата отделяют чистую *L*-форму. Точность анализа не зависит от метода выделения, выхода кислоты или концентрации ее в гидролизате.

Снелл[2] (1946) разработал микробиологический метод количественного определения состава аминокислот. Различные микроорганизмы требуют для своего роста определенные аминокислоты, и скорость роста на среде, содержащей достаточное количество всех аминокислот, кроме одной, может служить показателем количества этого компонента в испытуемой смеси. Так, содержание аргинина в гидролизате может быть определено по влиянию этого гидролизата на рост *Lactobacillus casei;* количество аргинина определяют, сравнивая исследуемую пробу со стандартными образцами, содержащими различные концентрации аргинина.

[1] Давид Риттенберг; родился в 1906 г. в Нью-Йорке (США); доктор философии Колумбийского университета (ученик Ури).

[2] Эсмонд Снелл; родился в 1914 г. в Солт-Лейк-Сити (США); доктор философии университета в Висконсине (ученик Петерсона).

Лучшим методом анализа аминокислотного состава белковых гидролизатов является хроматографическое фракционирование на колонках из крахмала (Мур[1] и Штейн[2], 1948) или при помощи ионообменных смол (Мур и Штейн, 1951). Количественное определение на ионообменных смолах с применением автоматической схемы (1958) делает возможным за несколько часов провести полный анализ смеси аминокислот, содержащей лишь 10^{-7}—10^{-9} *моль* каждого компонента.

Применение метода газовой хроматографии альдегидов, образующихся из аминокислот при реакции с нингидрином, ограничивается определением нейтральных аминокислот (Хантер, 1956; Златкис, 1960). Метод газожидкостной хроматографии *н*- и изоамиловых эфиров N-ацетиламинокислот при сравнительно низких температурах (95—148 °С) был применен при анализе гидролизатов коротких пептидов, элюированных с бумажных хроматограмм (Мейстер, 1961). Этот метод является чрезвычайно перспективным.

Данные анализа различных белков приведены в табл. 42.

На основании приведенных результатов можно сделать вывод, что даже белки одного типа имеют различный аминокислотный состав. Первые три белка — фиброин шелка, кератин шерсти и коллаген соединительных тканей принадлежат к типу водно-нерастворимых фибриллярных белков, однако содержание в них отдельных аминокислот весьма различно (в *г*/100 *г* белка):

Основные	2—14
Кислые	5—21
Оксисодержащие	21—31
Серусодержащие	0—13
Остальные нейтральные	42—83

Распределение аминокислот в водорастворимом яичном альбумине следующее (*г*/100 *г* белка):

Основные	14,4
Кислые	25,8
Оксисодержащие	31,0
Серусодержащие	7,1
Остальные нейтральные	45,5

Последние четыре белка, приведенные в табл. 42, — гормоны, но и здесь нет заметного различия в содержании разных аминокислот, кроме тиреоглобулина, в состав которого входят иодированные аминокислоты. В инсулине много цистеина и цистина, но их много и в кератине. Известно также, что аминокислотный состав высокоспецифичных белков зависит от источника выделения, что было показано, например, на инсулине (Харфенист, 1953).

31.6 Незаменимые аминокислоты. — В 1906 г. было показано, что выдерживание молодых крыс на диете, состоящей из зеина (белок кукурузы) как единственного источника белка, приводит к задержке роста. В зеине нет лизина и триптофана; добавление этих аминокислот к диете способствует нормальному росту крыс. Изучение

[1] Стенфорд Мур; родился в 1913 г. в Чикаго (США); доктор философии университета в Висконсине.

[2] Уильям Штейн; родился в 1911 г. в Нью-Йорке (США); доктор философии Колумбийского университета.

Таблица 42

Аминокислотный состав белков
(*г* аминокислоты на 100 *г* белка)

Белок	Глицин	Аланин	Валин	Лейцин	Изолейцин	Цистеин и цистин	Метионин	Фенилаланин	Пролин	Серин	Треонин	Тирозин	Триптофан	Аспарагиновая кислота	Глутаминовая кислота	Аргинин	Лизин	Гистидин	Общее количество*
Фиброин шелка	43,6	29,7	3.6	0,91	1,1	—	—	3,36	0,74	16,2	1,6	12,8	0	2,76	2,16	1,1	0,68	0,36	120,6
Кератин шерсти	6,53	4,14	4,64	11,3	—	11,9	0,7	3,65	9,5	10,01	6,42	4,65	1,8	7,2	14,1	10,4	2,76	1,1	110,8
Коллаген (включая 14,0 *г* оксипролина и 1,1 *г* оксилизина)	27,2	9,5	3,4	3,4	1,8	—	0,8	2,5	15,1	3,37	2,28	1,0	—	6,3	11,3	8,50	4,47	0,74	101,7
Сальмин (протамин)	2,95	1,12	3,14	0	1,64	—	—	—	5,80	9,1	—	—	—	—	—	85,2	—	—	108,9
Гистон печени теленка	5,07	6,94	3,22	5,21	20,5	—	—	4,08	4,04	4,71	4,80	3,30	—	5,71	4,30	17,4	10,23	2,69	102,2
Рибонуклеаза	1,3	—	7,3	—	3,1	7,11	4,43	3,6	3,6	12,0	9,0	7,93	—	14,2	13,0	5,16	10,4	4,22	106,3
Яичный альбумин (куриный)	3,05	6,72	7,05	9,2	7,0	1,86	5,2	7,66	3,6	8,15	4,03	3,68	1,20	9,30	16,50	5,72	6,30	2,35	108,6
β-Лактоглобулин	1,50	7,07	5,67	15,48	5,88	3,39	3,21	3,86	5,27	4,07	5,15	3,69	1,92	11,46	19,10	2,88	11,30	1,60	112,5
α-Казеин	2,26	3,81	6,3	7,9	6,4	0,43	2,5	4,6	7,57	6,3	4,9	8,1	1.6	8,4	22,5	4,3	8,9	2,9	109,7
Гемоглобин лошади	5,60	7,40	9,10	15,40	—	1,01	1,0	7,70	3,90	5,80	4,36	3,03	1,70	10,60	8,50	3,65	8,51	8,71	106,0
Сывороточный альбумин человека	1,60	—	7,70	11,0	1,70	6,30	1,30	7,80	5,10	3,34	4,60	4,70	0,2	8,95	17,0	6,20	12,30	3,50	103,3
Фибриноген	5,60	3,70	4,10	7,10	4,80	2,70	2,60	4,60	5,70	7,0	6,10	5,50	3,30	13,10	14,50	7,80	9,20	2,50	110,0
γ-Глобулин	4,2	—	9,7	9,3	2,7	3,1	1,1	4,6	8,1	11,4	8,4	6,8	2,9	8,8	11,8	4,8	8,1	2,5	108,3
Эдестин	—	4,31	6,5	7,5	4,7	1,43	2,4	5,45	4,25	6,30	3,85	4,34	1,48	12,0	20,7	16,7	2,4	2,5	106,8
Инсулин быка	4,3	4,5	7,8	13,2	2,8	12,5	—	8,1	2,5	5,2	2,1	13,0	—	6,8	18,6	3,1	2,5	4,9	113,6
АКТГ (адренокортикотропный гормон)	8,0	—	3,4	7,8	3,1	7,2	1,9	4,0	8,2	6,0	3,2	2,4	—	6,7	15,6	8,7	5,0	1,3	92,5
Тиреоглобулин быка (содержит также 0,21% тироксина и 0,54% дииодтирозина)	3,7	7,4	1,45	12,80	—	3,60	1,30	6,68	—	10,8	—	3,12	2,08	—	—	12,72	3,42	2,23	71,3
Гормон роста (бычий)	3,8	—	3,9	12,1	4,0	2,5	2,9	7,9	3,4	5,7	6,1	5,2	0,84	9,0	13,0	9,1	7,1	2,65	99,2

* Так как в составе белка имеется вода, теоретические значения общего количества аминокислот различны для разных образцов белка и всегда выше 100 *г*.

питания привело Розе (1935) к открытию треонина. Кормление крыс треонином и девятнадцатью другими чистыми аминокислотами способствует нормальному росту крыс. Отсутствие треонина вызывало уменьшение живого веса животных.

Те аминокислоты, которые не синтезируются в данном организме (из простейших предшественников) со скоростью, достаточной для нормального роста организма, Розе назвал незаменимыми аминокислотами. Человеческий организм не способен синтезировать восемь важнейших аминокислот (здесь же перечислены и десять незаменимых аминокислот для организма крыс):

Человек	Крыса
изл	арг
лей	гис
лиз	изл
мет	лей
фен	лиз
тре	мет
три	фен
вал	тре
	три
	вал

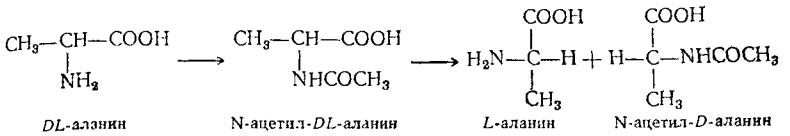
Восемь незаменимых аминокислот применяют для восполнения питания людей, страдающих белковым истощением; для нормального взрослого человека рекомендуется доза 1—2 *г* аминокислот в день. К корму домашней птицы, состоящему в основном из пшеницы, добавляют лизин. Это усиливает рост и развитие тканей животных.

Глутаминовая кислота не является незаменимой, однако она имеет большое значение для улучшения вкусовых качеств пищи (см. том I; 3.12). Ее получают из растительных белков (глутеин, соевый жмых) кислотным гидролизом. Источником получения фенилаланина и аргинина также является белковое сырье (яичный альбумин, зеин). Основные аминокислоты осаждаются из гидролизата желатина в виде флавианатов (солей 2,4-динитро-1-нафтол-7-сульфокислоты). Лизин осаждается из белковых гидролизатов в виде труднорастворимого монопикрата.

31.7 Разделение синтетических аминокислот. — Гринштейн[1] разработала удобный метод ферментативного разделения рацематов аминокислот. Например, *DL*-аланин ацетилируют и образующееся ацетильное производное *DL*-аланина обрабатывают раствором фермента, катализирующего деацетилирование. Раствор этого фермента может быть легко приготовлен из свиных почек, кусочки которых гомогенизируют с водой в гомогенизаторе Уоринга и полученный гомогенизат центрифугируют. Прозрачный раствор, содержащий фермент, декантируют в целлофановый мешок, который опускают в проточную воду на ночь для удаления диализом растворимых небелковых компонентов. Диализованный раствор фермента вновь центрифугируют, после чего он готов для использования. Полное расщепление ацетил-*L*-аланина проходит примерно за четыре часа. Фермент действует главным образом на ацетильное производство природной аминокислоты. В результате указанной ферментативной обработки образуется смесь

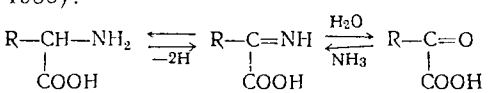
[1] Джесси Гринштейн (1902—1959); родилась в Нью-Йорке (США); доктор философии университета в Брауне (ученица Митчелла); работала в Национальном институте рака (США).

природного *L*-аланина (т. пл. 297 °С) и N-ацетил-*D*-аланина (т. пл. 125 °С):



Смесь легко разделяется, так как свободная аминокислота нерастворима в этиловом спирте, а ацетильное производное *D*-аланина легко растворяется в нем.

Второй метод основан на дезаминировании аминокислот с помощью оксидаз (Кребс, 1933):

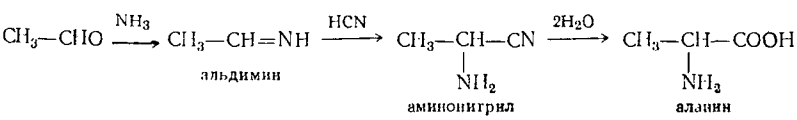


D-Оксидазы широко распространены в природе и могут быть использованы для расщепления неприродных аминокислот; *L*-оксидазы найдены главным образом в змеиных ядах и различных плесенях. Гринштейн (1958) получила в небольших количествах ряд оптически чистых аминокислот при обработке *DL*-аминокислот двумя ферментами. При действии *L*-аминооксидазы, выделяемой из яда гремучей змеи, остается *D*-аминокислоты, при действии же *D*-аминооксидазы, выделяемой из почек свиньи, сохраняются лишь *L*-изомеры.

СИНТЕЗ АМИНОКИСЛОТ

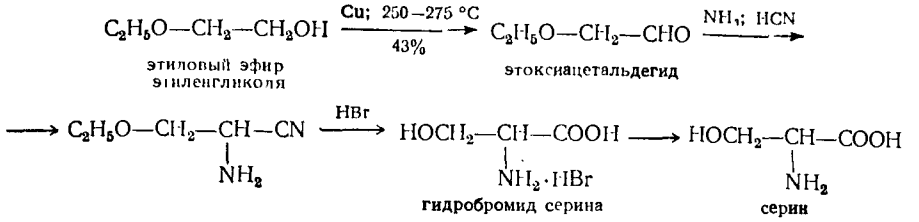
31.8 **Синтез из α-галоидзамещенных кислот.** — Получение α-галоидзамещенных кислот и последующее их аминирование было первым методом, использованным для синтеза аминокислот (синтез глицина, осуществленный Перкиным и Дюппа, 1858). По методу Габриэля получаются более чистые аминокислоты и с лучшими выходами.

31.9 **Синтез Штреккера**[1]. — При взаимодействии альдегидов со смесью синильной кислоты и аммиака получаются соответствующие аминонитрилы, при гидролизе которых образуются α-аминокислоты. Реакция Штреккера (1850), как теперь известно, протекает через стадию образования промежуточного альдимина, к которому и присоединяется цианистый водород:



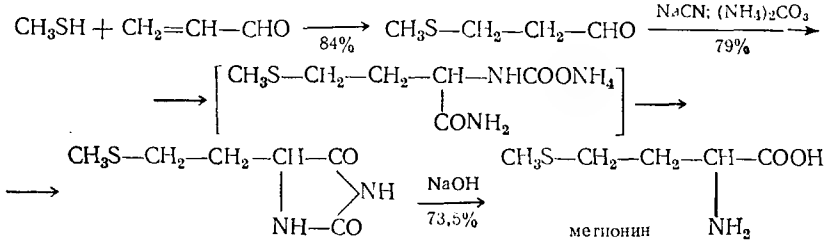
Этим методом Фишер (1902) из труднодоступного и нестойкого гликолевого альдегида $HOCH_2CHO$ получил серин. Позднее для этой цели стали применять этоксиацетальдегид, но общий выход аминокислоты не превышал 40%.

[1] Адольф Штреккер (1822—1871); ассистент Либиха в Тюбингене.

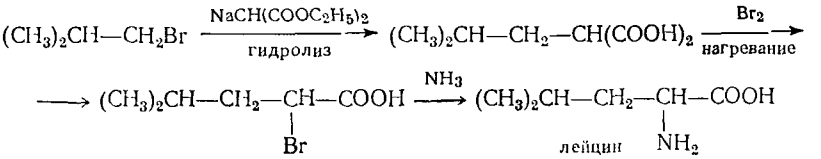


Бухерер модифицировал синтез Штреккера. При действии на аминонитрил карбонатом аммония он получил гидантоин, который легко гидролизуется до соответствующей аминокислоты.

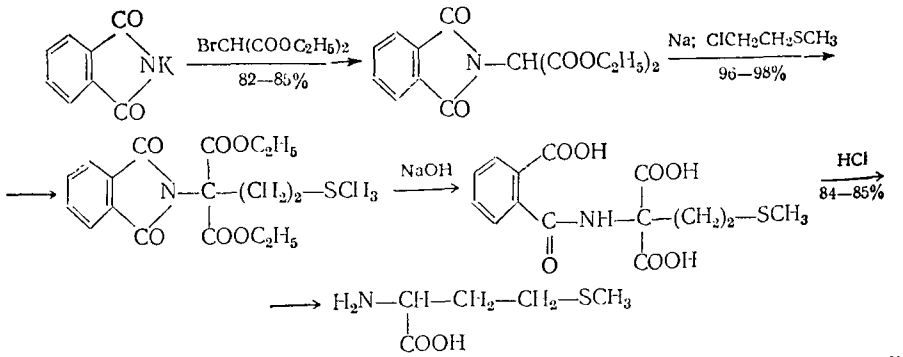
Тишлер (1948), применив модификацию Бухерера для синтеза метионина из акролеина, получил аминокислоту с вдвое большим выходом:



31.10 **Синтезы при помощи малонового эфира.** — Возможности этого метода могут быть иллюстрированы на примере синтеза лейцина (Фишер, 1906):



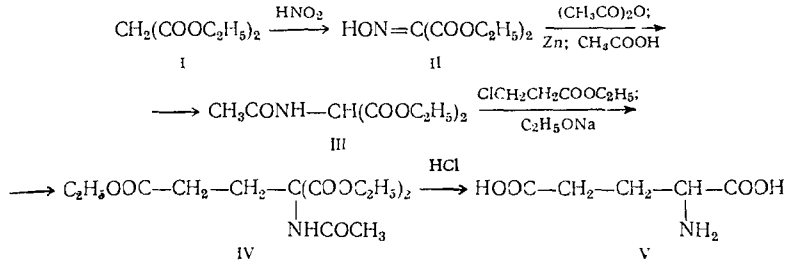
Примером комбинации малонового и фталимидного методов является синтез метионина по Барджеру (1931):



Этим путем были синтезированы фенилаланин, серин, аспарагиновая кислота, пролин, тирозин и цистин.

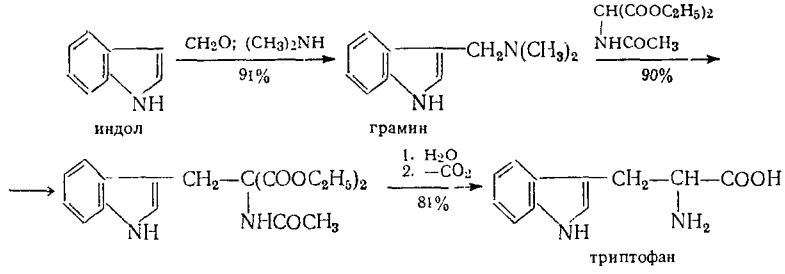
Наиболее широко применяются в качестве промежуточных продуктов ацетиламино- и бензоиламиномалоновые эфиры. Удобный метод получения диэтилового эфира ацетиламиномалоновой кислоты III с

выходом 77—78% заключается в обработке малонового эфира азотистой кислотой с последующим восстановлением, причем промежуточное изонитрозопроизводное II обычно не выделяют (Хоу, 1960). Данн применил этот метод для синтеза глутаминовой кислоты V:

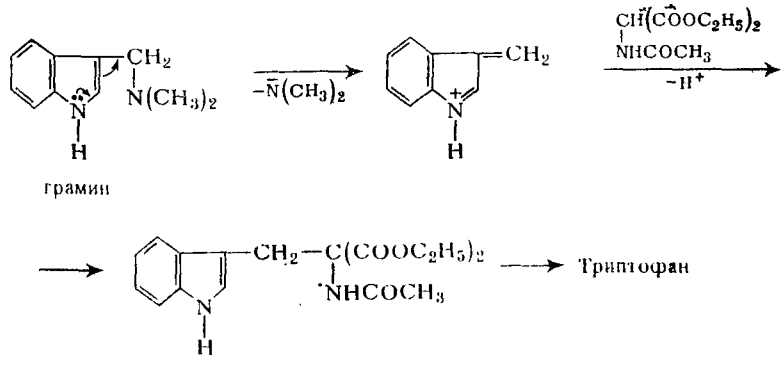


Симо и Вакаматуу (1961—1962) показали, что присоединение по Михаэлю акрилонитрила, этилакрилата или акриламида к диэтиловому эфиру α-ацетиламиномалоновой кислоты, амиду этой кислоты, к этиловому эфиру α-ацетиламиноцианоуксусной кислоты или к ее амиду легко протекает в жидком аммиаке при —50 °С с образованием соответствующих продуктов, из которых при гидролизе с высоким выходом получается глутаминовая кислота.

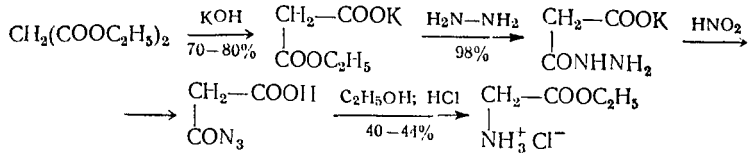
В аналогичном синтезе триптофана из индола (общий выход 66%) алкилирование проводят третичным амином, содержащим группировку $-CH_2NR_2$:



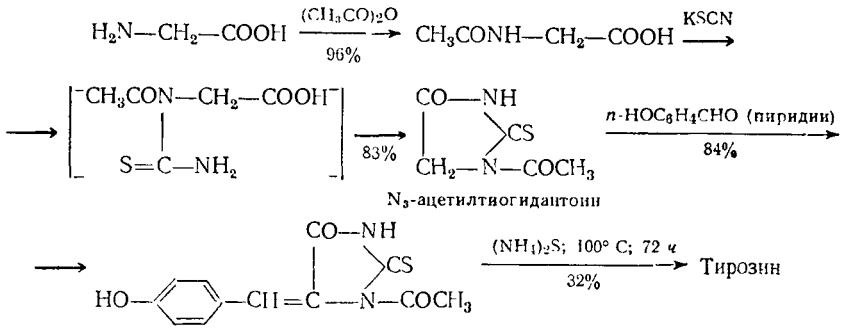
Синтез включает отщепление аниона диметиламина от образующегося грамина с последующим присоединением к промежуточному продукту ацетилмалонового эфира по Михаэлю:



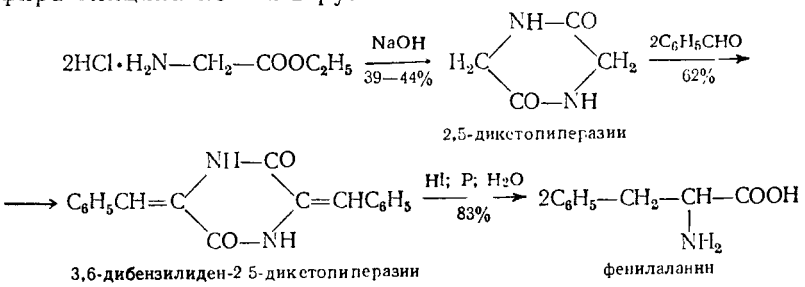
Курциус применил реакцию расщепления азидов кислот для синтеза глицина, аланина, валина и фенилаланина.



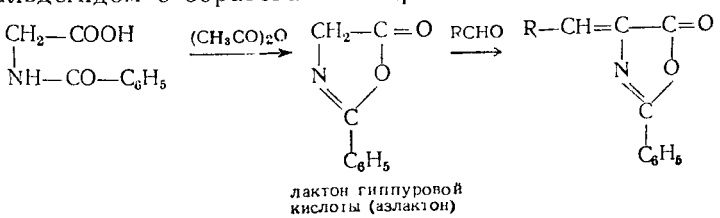
31.11 Конденсация альдегидов. — Аминокислоты, содержащие бензоидную систему (фенилаланин, тирозин, триптофан), могут быть получены конденсацией соответствующего альдегида с гидантоином или, лучше, с тиогидантоином, как это показано на примере синтеза тирозина (1935):



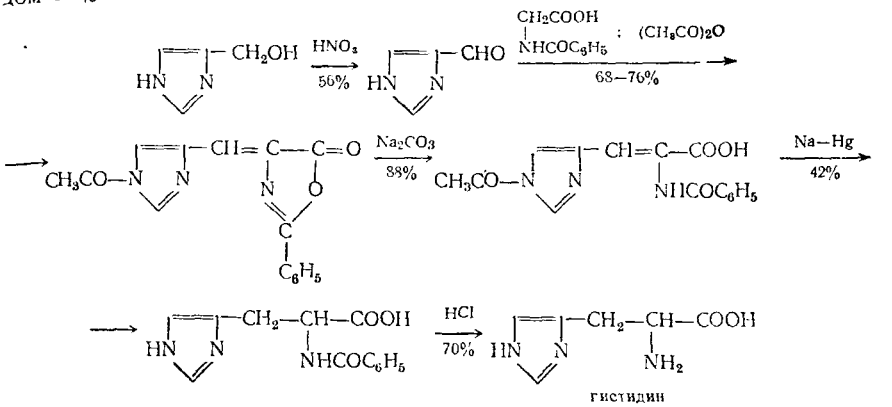
Вместо гидантоина Дани применил дикетопиперазин, полученный при нагревании глицина в глицерине в присутствии минимального количества воды (170 °С, 4 *ч*, выход 50—60%; Бальбиано) или из этилового эфира глицина по Фишеру:



Азлактоновый синтез по Эрленмейеру мл. (1883) заключается в конденсации альдегида с гиппуровой кислотой в уксусном ангидриде, что приводит к образованию азлактона, из которого при последующем восстановлении и гидролизе получается соответствующая аминокислота. Гиппуровая кислота сначала превращается в азлактон, содержащий активную метиленовую группу, легко вступающую в реакцию конденсации с альдегидом с образованием α,β-ненасыщенного азлактона:

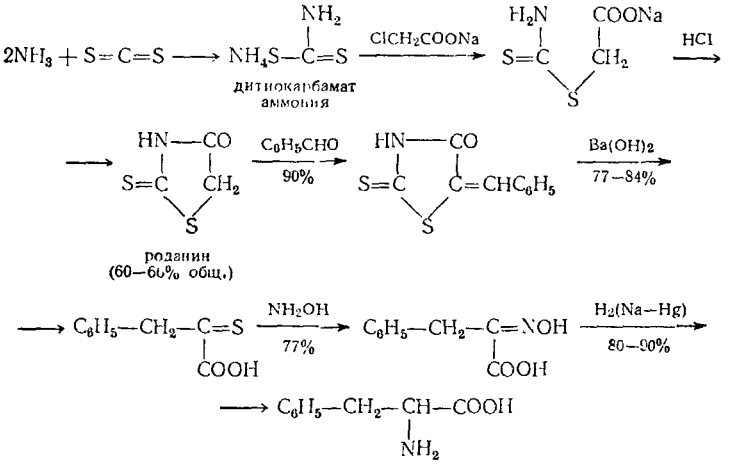


Этим методом был синтезирован гистидин (1911) с общим выходом 11%:

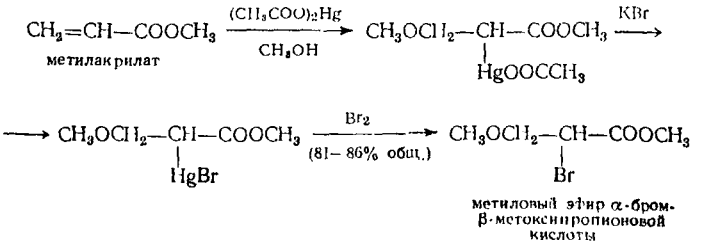


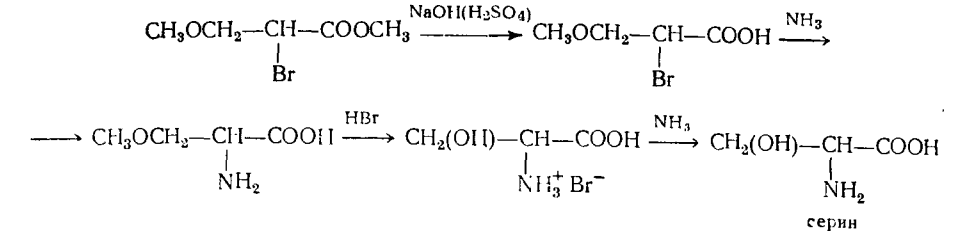
Аналогично были синтезированы фенилаланин (выход 39—43%), лейцин, триптофан (10—17%) и тироксин.

Интересный вариант данного метода заключается в конденсации альдегида с роданином, что иллюстрируется синтезом фенилаланина:



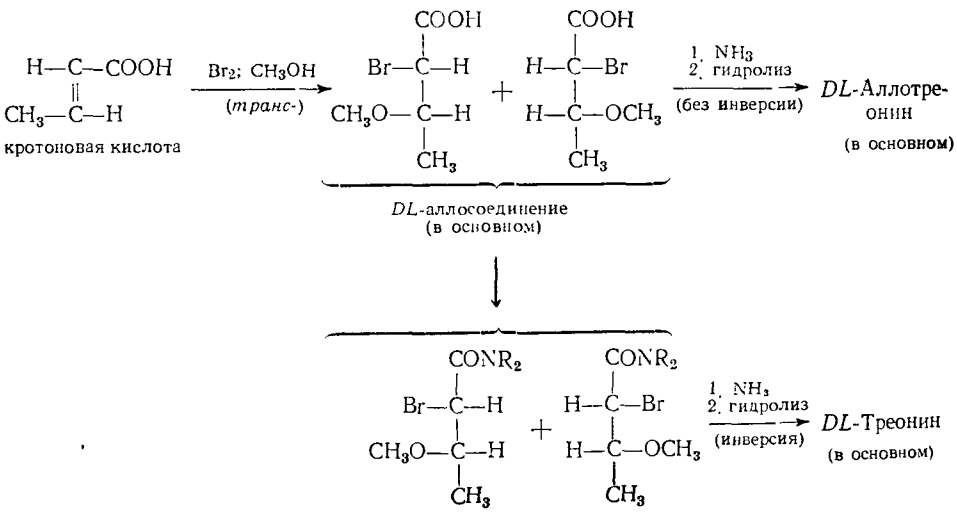
31.12 **Специальные методы синтеза.** — Наиболее удобным методом получения серина является его синтез из соответствующей α-галонд-β-оксикислоты; общий выход 30—40% (Картер, 1936):





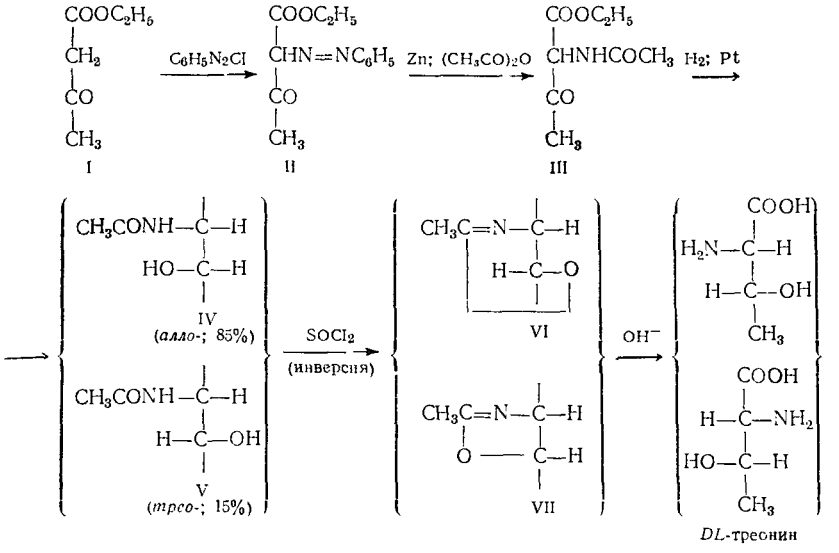
В классическом синтезе треонина используется аналогичная реакция, исходя из кротоновой кислоты. Большинство методов синтеза промежуточного продукта (α-бром-β-метокси-*н*-масляной кислоты) приводит к получению соединения, из которого в дальнейшем при аминировании (судя по микробиологическому тесту) образуется главным образом аллотреонин и не более 35% треонина.

Тишлер с сотрудниками (1949) обнаружил, что аминирование бромметоксикислоты протекает без инверсии и что добавление гипобромита почти при всех условиях ведет в основном к *транс*-присоединению с образованием промежуточного вещества с *алло-трео*-конфигурацией. Позже эти же авторы обнаружили, что в случае превращения кислоты в третичный амид и последующего аминирования инверсия проявляется в значительно большей степени. Такая последовательность реакций является удобным методом синтеза треонина:



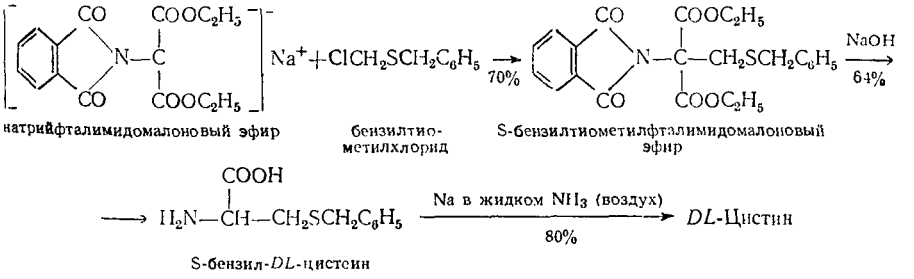
В другом методе синтеза исходным веществом является ацетоуксусный эфир I. Его превращают в ацетиламинопроизводное III, которое количественно гидрируют в водном растворе, получая смесь, содержащую 85% *DL*-ацетилаллотреонина IV, остальное *трео*-соединение. Эту смесь (без разделения) циклизуют в смесь соответствующих оксазолинов. Так как и IV и V реагируют с инверсией, в гидролизате этой смеси преобладают оксазолин *DL*-треонина (соотношение 85 : 15). Эту смесь в спиртовом растворе превращают в натриевые соли, при этом содержащаяся в меньшем количестве натриевая соль *DL*-аллотреонина остается в растворе, а значительно менее растворимая соль *DL*-треони-

на выпадает в осадок. Из нее получают чистую *DL*-аминокислоту (общий выход 57%):

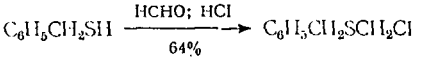


Этерифицированный оксазолин аллотреонина может быть изомеризован в присутствии следов щелочи в оксазолин треонина (Эллиот, 1948); в этом случае не требуется разделения изомеров и выход *DL*-треонина соответственно возрастает.

В первом синтезе *L*-цистина (Фишер, 1908) в качестве исходного материала был использован *L*-серин. Дю Виньо разработал метод синтеза цистина на основе фталимидомалонового эфира (1939):

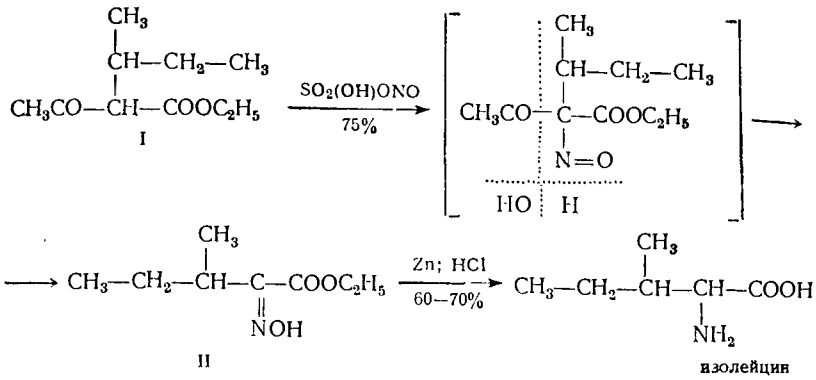


Нужный для этого синтеза бензилтиометилхлорид получают из бензилмеркаптана:



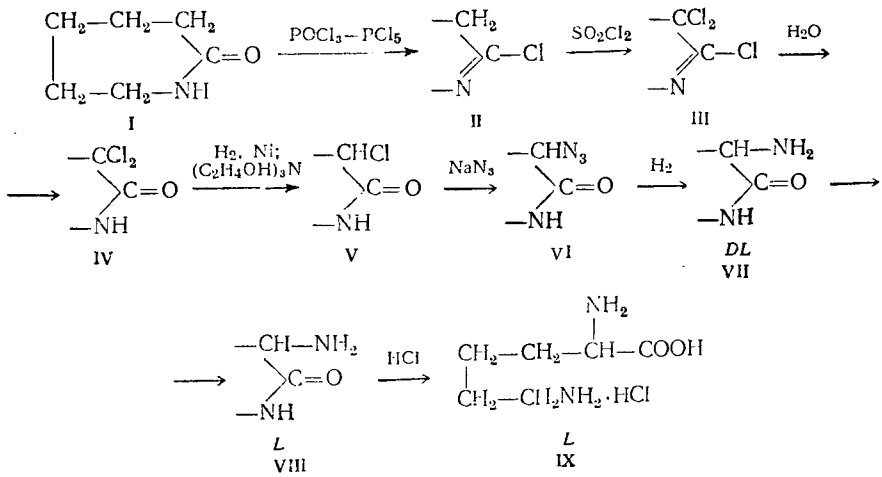
Другой путь синтеза α-аминокислот включает образование α-аминогруппы восстановлением α-оксиминопроизводных (оксимов). Так, Буво

(1906) получил изолейцин из алкилацетоуксусного эфира I через оксим II:



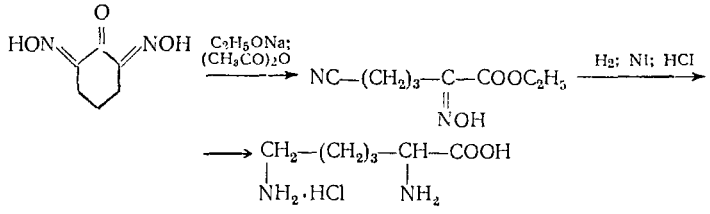
Дальнейшие усовершенствования способа заключались в обработке замещенных ацетоуксусных эфиров (типа I) алкилнитритом (катализатор — серная кислота) и в восстановлении оксимов гидрированием над палладием. Этим путем были синтезированы аланин, норвалин, норлейцин, изолейцин, фенилаланин, тирозин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты.

В одном из методов получения лизина в качестве исходного вещества используется легкодоступный капролактам I (Бреннер, 1958). Капролактам двухстадийным хлорированием превращают в α,α-дихлоримидхлорид III, который гидролизуется водой до дихлоркапролактама IV. Гидрированием удаляют один атом хлора (соединение V), другой же атом хлора легко замещается на азидогруппу. Гидрирование азида VI приводит к образованию *DL*-α-аминокапролактама VII, который разделяют при помощи *L*-пирролидонкарбоновой кислоты, полученной из *L*-глутаминовой кислоты:



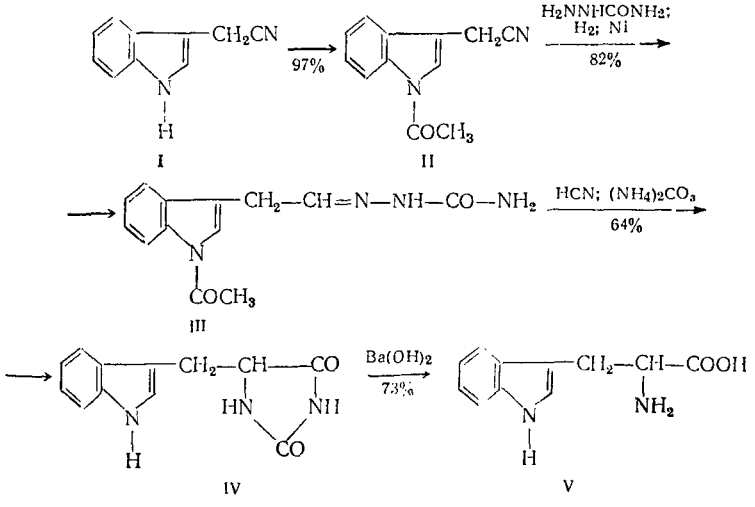
С помощью простой схемы обработки (кристаллизация, расщепление соляной кислотой, рацемизация и вновь циклизация) из *DL*-α-аминокапролактама VII получается гидрохлорид α-лизина и остается количественно эквивалентное ему количество *DL*-α-аминокапролактама, который может быть использован повторно. *DL*-α-Лизин по этой схеме получается с общим выходом 50%.

Феррис[1] с сотрудниками (1960) предложили новый изящный метод синтеза лизина. Циклогексанон нитрозируют в эфире метилнитритом с соляной кислотой. Образовавшуюся натриевую соль 1,3-диоксима циклогексантриона-1,2,3 обрабатывают в спирте уксусным ангидридом. В результате бекмановской перегруппировки образуется этиловый эфир 5-циано-2-оксимвалериановой кислоты. Гидрирование над никелем Ренея и основным катализатором с последующим гидролизом приводит к образованию моногидрохлорида *DL*-лизина с общим выходом 63%, считая на циклогексанон:



В менее подробно изученной реакции с циклопентаноном получается орнитин с общим выходом 21% (Феррис, 1961).

В синтезе *DL*-триптофана, описанном Кокером (1962), исходят из 3-индолилацетонитрила I (т. пл. 35 °С) или, что лучше, из более легко получаемого в чистом виде его N-ацетильного производного II (т. пл. 113 °С). Гидрирование соединения II над никелем Ренея в присутствии гидрохлорида семикарбазида и ацетата натрия в водном метиловом спирте приводит к образованию семикарбазона III, который под действием цианистого водорода и карбоната аммония превращается с отщеплением ацетильной группы в гидантоин IV. Гидролизуя гидантоин водным раствором гидроокиси бария и экстрагируя *н*-бутиловым спиртом, получают *DL*-триптофан V:



Кристаллизацией N-ацетил-*DL*-триптофана с *L*-лизином в водном метиловом спирте получают кристаллическую смесь, содержащую *L*-ли-

[1] Артур Феррис; родился в 1920 г. в Сиракузах (штат Нью-Йорк, США); доктор философии Корнеллского университета (ученик Бломквиста).

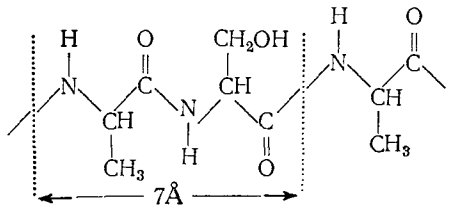
зин и N-ацетил-*L*-триптофан, которую разделяют на составляющие компоненты при помощи ионообменных смол.

При аналогичной обработке маточного раствора, кроме дополнительного количества *L*-лизина, образуется препарат, обогащенный N-ацетил-*D*-триптофаном, который рацемизуется при действии уксусного ангидрида в водной щелочи при 35—40 °С.

ТИПЫ БЕЛКОВ

31.13 Фибриллярные белки. — Эта группа включает фиброин (шелк), коллаген и кератин. Все они нерастворимы в воде. Основной слой кожи (кориум) состоит главным образом из коллагена, являющегося также основным белком сухожилий, опорных и соединительных тканей. Кератин содержится в волосах, ногтях и эпидермисе кожи. Фиброин и кератин устойчивы к гидролизу ферментами.

Анализ дифракции рентгеновских лучей белком фиброином (Мейер и Марк[1], 1928) выявил периоды идентичности вдоль оси волокна, приблизительно соответствующие повторяющимся парам аминокислот сходного типа. Фиброин состоит главным образом из четырех нейтральных аминокислот, только две из которых содержат гидроксильные группы. Период идентичности в 7 Å может быть приписан спариванию этих кислот, как это показано на следующей схеме, длина аминокислотной единицы при этом равна половине периода идентичности, т. е. 3,5 Å:



фиброин

Эластичные свойства кератина волос и шерсти, по данным рентгеноструктурного анализа, зависят от того, что в нерастянутом белке полипептидная цепь закручена сама на себя. Растягивание развертывает петли и образует цепь из аминокислотных единиц с периодом индентичности 3,3 Å, сравнимым с таковым для фиброина. Кератин богат цистином, который образует дисульфидные поперечные связи между пептидными цепями. Шерсть может быть модифицирована, а волосы завиты путем восстановления меркаптаном для расщепления части поперечных связей и обратного окисления для образования других поперечных связей. Восстановление, которое в случае завивки производится смачиванием раствором тиогликолевой кислоты, приводит к денатурированному белку с менее жесткой структурой, допускающей растяжение и перестройку молекулы. Появление и исчезновение сульфгидрильных групп можно проследить при помощи нитропруссидной пробы.

Особенностью коллагена является необычно высокое содержание глицина (1 остаток на каждые 3 аминокислотные остатка), пролина (1 на 8 остатков) и оксипролина (1 на 10 остатков). Коллаген содержит также редко встречающуюся аминокислоту — оксилизин. Таким образом, приблизительно каждым четвертым звеном в белковом ске-

[1] Германн Марк; родился в Вене в 1895 г.; доктор философии Венского университета.

лете коллагена является пролин или оксипролин, связанные с глицином, что понижает вероятность образования водородных связей. Из данных рентгеноструктурного анализа следует, что коллаген имеет необычную трехспиральную структуру, стабилизованную с помощью одной или двух межмолекулярных водородных связей для каждого повторяющегося трехчленного звена. Структура коллагена менее устойчива, чем структуры фиброина шелка, содержащего большее число водородных связей, или кератина, структура которого стабилизована сшивающими связями S—S. При действии извести с последующим кипячением в воде коллаген превращается в желатин.

31.14 Глобулярные белки. — Глобулярные белки характеризуются растворимостью в воде, в водных растворах кислот, оснований или солей. Примером этих белков могут служить яичный альбумин, казеин и белки плазмы. Другие глобулярные белки — глутелины семян злаковых (растворимы в воде только в присутствии кислот или оснований); проламины, например зерновой зеин (нерастворим в воде и абсолютном этиловом спирте, но растворим в 80%-ном спирте). Гистоны и протамины отличаются от других глобулярных белков высоким содержанием основных аминокислот, что видно из данных, приведенных в табл. 42 (стр. 643) для гистона печени теленка и сальмина из молок лосося. Протамины найдены только в зрелой сперме разных видов рыб. Протамины имеют необычно низкий молекулярный вес, в них отсутствует ряд аминокислот, но они настолько богаты аргинином, что являются наиболее основными среди известных белков. Так, аргинин составляет 78% всех аминокислот сальмина, остальные аминокислоты — нейтральные (глицин, аланин, валин, изолейцин, пролин, серин). Этот белок может быть выделен диализом в целлофановом мешке против 1 *M* HCl; молекула протамина достаточно мала, чтобы проходить через мембрану.

Глобулярные белки имеют сферическую форму и, по-видимому, содержат поперечные связи, образованные за счет взаимодействия боковых цепей.

Некоторые глобулярные белки, содержащие активную простетическую группу, являются ферментами. Глобулярные белки, известные под названием глюкопротеидов, содержат углеводную компоненту. Гемоглобин — белок, связанный с ферропорфирином. Миелин, структурная основа нервной ткани, представляет комбинацию белка, фосфолипида и холестерина.

31.15 Белки плазмы. — Центрифугирование крови, обработанной цитратом или гепарином для предотвращения свертывания, приводит к осаждению более тяжелых красных кровяных телец и отделению желтоватой опалесцирующей надосадочной жидкости, которая и является кровяной плазмой. Она представляет собой 7%-ный раствор белков плазмы в воде со значением pH около 7,0. Если удалить плазму сифонированием, а остаток — кашицу кровяных телец — растирать с небольшим количеством эфира, то поверхностное натяжение во внешней среде уменьшится, однако эфир не проникает через клеточную мембрану и не снижает внутреннего давления. В результате такой обработки клеточная стенка разрывается за счет внутреннего давления — происходит так называемый гемолиз. При центрифугировании гемолизованных кровяных телец осаждаются обрывки клеточных мембран, а надсадочная жидкость представляет собой темно-красный раствор глобулярного белка — гемоглобина.

Кровяная плазма, полученная по описанной выше методике, представляет собой жидкость, слегка окрашенную каротиноидами, и содержит следующие белки: альбумины (растворимы в 5%-ном солевом растворе), липопротеины, фибриноген и протромбин. Из цельной крови без защитных добавок при стоянии через несколько минут выделяются хлопья в результате превращения растворимого глобулярного фибриногена в нерастворимый нитевидный белок — фибрин, нити которого образуют ячеистую структуру сгустков. Это превращение происходит под влиянием протромбина и ионов кальция. Центрифугирование свернувшейся крови приводит к отделению смеси фибрина и красных кровяных тел. Надосадочная жидкость представляет собой кровяную сыворотку, которая отличается от плазмы тем, что не содержит фибриногена. Витамин К является антигеморрагическим агентом, так как он снижает концентрацию протромбина. Цитрат и гепарин предупреждают свертывание крови, связывая ионы кальция.

Человеческую кровь, упаковываемую для хранения в пластмассовые сосуды, предварительно пропускают через ионообменные смолы для удаления ионов кальция.

Первые попытки разделения белков плазмы были основаны на фракционном осаждении их сульфатом аммония или спиртом. Фибриноген легко может быть получен методом высаливания. Электрофоретический анализ кровяной сыворотки показывает наличие в ней четырех основных фракций, названных альбумином и α-, β- и γ-глобулинами. С улучшением техники разделения было показано, что эти фракции являются не индивидуальными белками, а группами белков, обладающими одинаковыми подвижностями. Дальнейшие успехи, достигнутые в период второй мировой войны Коном[1] и Эдсоллом[2], были стимулированы большим спросом на плазму, необходимую для предотвращения шока, зависящего от поддержания осмотического давления белками сыворотки. Цельная плазма содержит протеолитические ферменты, которые в большой мере расщепляют белки плазмы, поэтому получение белковой фракции крови в сухом виде сулило большие преимущества.

Метод, разработанный Коном и Эдсоллом, включает фракционное осаждение спиртом при низкой температуре и подходящей вариации значений pH и имеет то преимущество, что в этих условиях на растворимость белков заметно влияет ничтожно малое изменение концентрации солей. Этим методом были получены пять основных фракций, которые не были гомогенными, но оказались пригодными для клинических целей и дальнейшего фракционирования на индивидуальные компоненты. Одна фракция состоит в основном из альбумина и особенно эффективна как противошоковое средство. Другая фракция содержит γ-глобулин, который захватывает большое количество антител. Эти белки образуются в живом организме в ответ на проникновение чужеродных тел (антигенов), например белков различных патогенных организмов. Эта фракция находит клиническое применение для предохранительной временной пассивной иммунизации к различным болезням. Примерно десять глобулинов, принадлежащих к этим трем типам, были получены в индивидуальном состоянии. Два из них являются липопротеинами или, может быть, различными формами одного и того же липопротеина. Липопротеины крови состоят из белка, фосфолипи-

[1] Эдвин Дж. Кон (1892—1953); родился в Нью-Йорке; доктор философии Чикагского университета (ученик Гендерсона); работал в Гарвардской медицинской школе.

[2] Джон Т. Эдсолл; родился в 1902 г. в Филадельфии (США); доктор медицины Гарвардской медицинской школы (ученик Кона).

да, холестерина и нейтрального жира, содержание которого колеблется от очень малого количества до 75%. Липопротеины крови могут поэтому служить для транспортировки жиров.

31.16 Гемоглобин. — Этот белок ответственен за перенос кислорода из легких к тканям тела. Механизм дыхания животных может быть продемонстрирован на растворе гемоглобина следующим образом: если раствор гемоглобина встряхивать с кислородом, он становится ярко-красным (артериальная кровь); если удалить кислород при помощи вакуум-насоса, раствор гемоглобина становится синевато-красным (венозная кровь). Легко может быть осуществлена кристаллизация окисленного гемоглобина — оксигемоглобина. Для этого раствор гемоглобина обрабатывают небольшим количеством спирта для понижения растворимости и оставляют на 2—3 недели при 0 °С. Последующие кристаллизации требуют все уменьшающихся количеств этилового спирта и меньше времени. Процентный состав оксигемоглобина слегка меняется для препаратов, полученных из различных животных. Типичная эмпирическая формула гемоглобина $(C_{738}H_{1166}O_{208}N_{203}S_2Fe)_n$; минимальный молекулярный вес 16 500—17 000 (определен на основании содержания железа). Так как седиментационный метод дал величину в четыре раза большую, то n, вероятно, равно четырем.

Перенос кислорода гемоглобином обусловлен присутствием железа. Один грамм гемоглобина связывает 1,35 *мл* кислорода (0 °С; 760 *мм рт. ст.*), что соответствует соотношению один атом железа на одну молекулу кислорода. Положение равновесия зависит от парциального давления кислорода.

$$\text{Гемоглобин} + 4O_2 \rightleftharpoons \text{Оксигемоглобин}$$

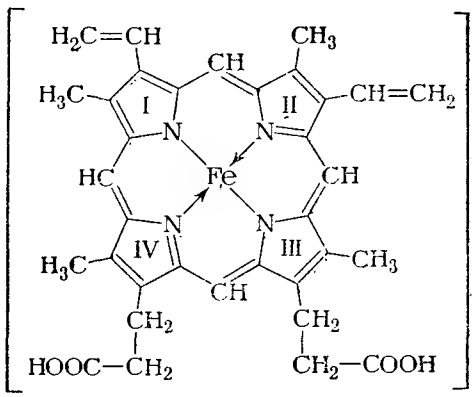
Окись углерода является ядом, поскольку она легко соединяется с гемоглобином, образуя более прочный, чем оксигемоглобин, продукт присоединения, который препятствует нормальному функционированию гемоглобина в переносе кислорода. Химические окислители превращают гемоглобин (феррогемоглобин) в коричнево-красный метгемоглобин (ферригемоглобин), не способный служить переносчиком кислорода.

При осторожном гидролизе соляной кислотой гемоглобин расщепляется на два фрагмента — гемин (4%) и глобин (96%). Следовательно, гемоглобин является сложным белком, состоящим из белка — глобина, связанного с простетической группой (греч. prosthetos — связанный), содержащей железо.

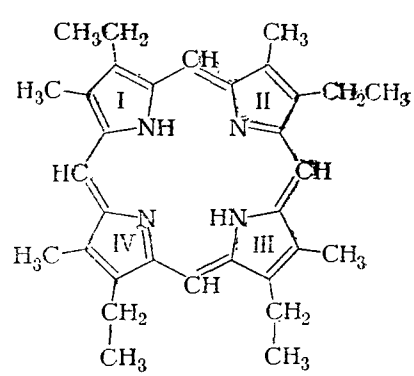
Глобин принадлежит к группе гистонов, так как он растворяется в разбавленных кислотах (изоэлектрическая точка 7,5). Примерно одну пятую часть молекулы белка составляют основные аминокислоты, среди которых преобладает лизин. В большинстве гистонов преобладает аргинин. Аминокислотный состав гемоглобина лошади приведен в табл. 42 (стр. 643). Содержание серы (цистина) в глобинах колеблется — в гемоглобине лошади — 0,39%, в гемоглобине кошки — 0,62%, в гемоглобине курицы — 0,86%. Гемоглобин здорового взрослого человека так же, как и гемоглобин лошади, не содержит изолейцина; фетальный гемоглобин (HbF) содержит примерно восемь остатков этой аминокислоты. Гемоглобин S, который находится в крови больных серповидной анемией (болезнь, характеризующаяся массовым распадом эритроцитов), является следствием врожденного нарушения нормального метаболизма. Гемоглобин S значительно менее растворим, чем гемоглобин A, его изоэлектрическая точка лежит заметно выше (на

0,2 единицы pH), что благоприятствует электрофоретическому разделению HbS и HbA. Тем не менее структурное различие обоих соединений состоит всего лишь в одном аминокислотном остатке (Полинг, 1949). При расщеплении HbS трипсином, расщепляющим только лизил- и аргинилпептидные связи, образуется набор пептидов, из которых только один отличается по поведению при хроматографировании и электрофорезе от набора пептидов гидролизата трипсина HbA. В этом нонапептиде из HbS имеется нейтральный остаток валина там, где в нонапептиде из HbA находится отрицательно заряженный остаток глутаминовой кислоты.

Гемин имеет формулу $C_{34}H_{32}O_4N_4FeCl$ и является хлорпроизводным исходного вещества — гема $C_{34}H_{32}O_4N_4FeOH$. Молекула гемина имеет сложное и необычное строение, проблема определения его строения была решена лишь в результате исчерпывающих исследований, продолжавшихся более сорока лет (Ненски, Пилоти, Кюстер, Вильштеттер, Фишер[1]).



гемин



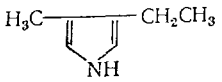
этиопорфирин

Четыре пиррольных кольца в гемине замещены метильными и винильными группами и остатком пропионовой кислоты. Железо связано со всеми четырьмя атомами азота нормальными и координационными связями. Гемин (геминхлорид) при гидролизе разбавленной щелочью дает не содержащий хлора гем (гидроокись гемина). Известны методы удаления и обратного введения атома железа; не содержащие железа соединения, имеющие характерную систему из четырех связанных пиррольных колец, известны как порфирины, железосодержащие производные названы гемами. Ключевое соединение — этиопорфирин $C_{32}H_{38}N_4$ получен при разложении гемина, включающем удаление железа, декарбоксилирование и восстановление винильных групп. Этиопорфирин представляет собой тетраметилтетраэтилпорфирин. Выделение этого же соединения при разложении хлорофилла указывает на тесную структурную связь пигментов крови и листьев.

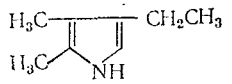
Первые успехи в изучении строения порфирина были достигнуты в результате разработки методов расщепления, позволяющих превратить гемин в смесь небольших фрагментов, которые можно было выделить и

[1] Ганс Фишер (1881—1945); родился в Хёхсте-на-Майне (Германия); доктор философии Марбургского университета (ученик Цинке); доктор медицины Мюнхенского университета; работал в Высшей технической школе в Мюнхене. Лауреат Нобелевской премии 1930 г.

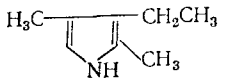
охарактеризовать. Так, жесткое восстановление иодистым водородом и красным фосфором приводит к смеси метил- и этилзамещенных пирролов, изображенных ниже:



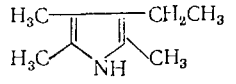
опсопиррол
(3-метил-4-этилпиррол)



гемопиррол
(2,3-диметил-4-этилпиррол)

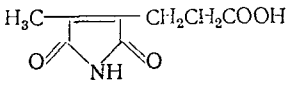


криптопиррол
(2,4-диметил-3-этилпиррол)



филлопиррол
(2, 3, 5-триметил-4-этилпиррол)

Окислительное расщепление также имеет большое значение для изучения других фрагментов, например гематиновой кислоты [3-метил-(4-β-карбоксиэтил)-пиролл-2,5-дион]



а также производных имида малеиновой кислоты, замещенных метильной группой и остатком пропионовой кислоты, что соответствует их расположению в двух из четырех исходных циклов.

Строение различных фрагментов дало не только информацию, касающуюся заместителей, но и основу для формулирования рабочей гипотезы о характере порфириновой системы, а в конечном счете и для выбора подхода к решению этой проблемы синтетическим путем.

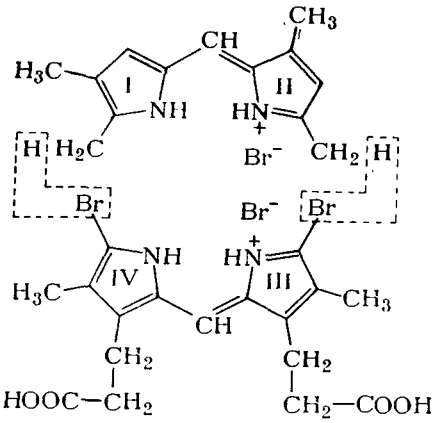
Синтез связанных пиррольных ядер удалось осуществить благодаря тому, что порфирин имеет характерный линейчатый спектр, наблюдаемый при помощи простейших приборов. Синтетические эксперименты, начатые Г. Фишером, были вознаграждены открытием, что комбинация четырех пиррольных циклов, связанных метинными группами с образованием системы сопряженных двойных связей, содержащей не менее восемнадцати атомов, обладает такой необыкновенной стабильностью, что образуется, правда с малым выходом, при необычной реакции, состоящей в конденсации эквимолекулярной смеси продуктов гидролиза конечной молекулы.

В 1928 г. Г. Фишер синтезировал дейтеропорфирин сплавлением двух пиррометеновых оснований, как показано на схеме (стр. 660).

Порфирин имеет ароматический характер. Несмотря на то что сопряженная система порфирина сопряжена еще частично и перекрестно, ее 22 π-электрона образуют стабильную систему типа $4n+2$ (см. 28.1). При элиминировании двух молекул бромистого водорода обе части молекулы связываются метиленовыми мостиками, в результате чего вначале должна образоваться дигидропорфириновая структура, однако тенденция к образованию ненасыщенной порфириновой структуры настолько велика, что два атома водорода отщепляются уже во время конденсации (все атомы азота присутствуют в виде четвертичных солей).

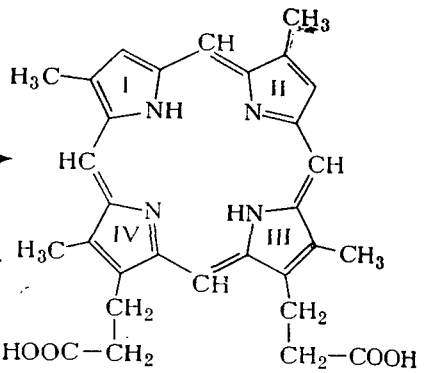
Кульминационной точкой дальнейших исследований Г. Фишера явился синтез самого гемина (1930).

гидробромид 4,5,3′,5′-тетраметилпирро-2,2′-метена



гидробромид 5,5′-дибром-3,3′-ди-(β-карбоксиэтил)-4,4′-диметилпирро-2,2′-метена

сплавление 180–190°C



дейтеропорфирин

Два свободных положения в ядре дейтеропорфирина заместили ацетильными группами, обработкой уксусным ангидридом и хлористым оловом. Новые заместители превратили в винильные группы следующей последовательностью реакций:

$$-COCH_3 \longrightarrow -CH(OH)CH_3 \longrightarrow -CH{=}CH_2$$

Наконец, при введении железа был получен гемин.

СИНТЕЗ ПЕПТИДОВ

31.17 **Старые методы.** — Лучший из двух методов, разработанных Э. Фишером (1901—1903), заключался в конденсации хлорангидридов α-галоидорганических кислот с этиловыми эфирами аминокислот или низших пептидов. Эфирную группу можно омылить в мягких условиях, не затрагивая пептидных связей, после чего остаток α-галоидкислоты аминируют (в этих условиях сложноэфирная группа также реагирует):

$$ClCH_2COCl + H_2NCH_2CO{-}NHCH_2COOC_2H_5 \xrightarrow[27\%]{}$$

хлорангидрид хлоруксусной кислоты — эфир глицилглицина

$$\longrightarrow ClCH_2CO{-}NHCH_2CO{-}NHCH_2COOC_2H_5 \xrightarrow[100\%]{NaOH}$$

эфир хлорацетилглицилглицина

$$\longrightarrow ClCH_2CO{-}NHCH_2CO{-}NHCH_2COOH \xrightarrow{NH_4OH(25\%\text{-ный})}$$

хлорацетилглицилглицин

$$\longrightarrow H_2NCH_2CO{-}NHCH_2CO{-}NHCH_2COOH$$

диглицилглицин

Эта последовательность реакций может быть повторена.

Э. Фишер получил таким методом октадекапептид — лейцилтриглицилглейцилтриглицилглейцилоктаглицилглицин.

31.18 Карбобензоксипроизводные. — Следующей проблемой был синтез оптически активных пептидов путем образования связи между карбоксильной группой природной *L*-кислоты А и аминогруппой *L*-кислоты Б. Задача заключается в умении защитить аминогруппу кислоты А при получении хлорангидридов для конденсации аминокислоты А с кислотой Б. Однако обычные ацильные группы непригодны в качестве защиты, так как при гидролитическом удалении защиты расщепляется и пептидная связь.

Использование карбобензоксипроизводных (кбз-производных), нашедших чрезвычайно широкое применение, разработано в совместных работах Бергманна[1] и Зерваса[2] (1932—1936). Карбобензоксизащита может быть удалена путем гидрогенолиза.

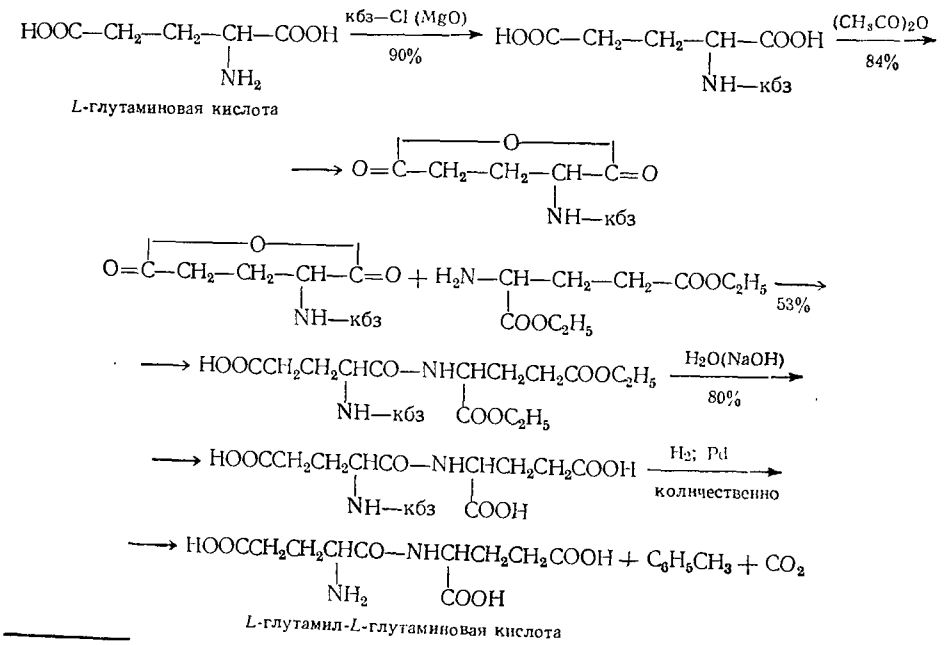
Карбобензоксихлорид, получаемый из бензилового спирта и фосгена (реакция 1), конденсируется с амином, аминокислотой или ее эфиром с образованием соответствующих N-карбобензоксипроизводных (реакция 2). На соответствующей стадии синтеза аминогруппу можно регенерировать гидрогенолизом активированной C—O-связи с одновременным образованием толуола и двуокиси углерода (реакция 3):

$$C_6H_5CH_2OH + ClCOCl \longrightarrow C_6H_5CH_2OCOCl + HCl \qquad (1)$$

$$C_6H_5CH_2OCOCl + H_2NR \xrightarrow{NaOH} C_6H_5OCONHR + NaCl + H_2O \qquad (2)$$

$$C_6H_5CH_2OCONHR \xrightarrow{H_2;\ Pt} C_6H_5CH_3 + CO_2 + H_2NR \qquad (3)$$

Первым дипептидом, синтезированным таким методом, была *L*-глутамил-*L*-глутаминовая кислота:



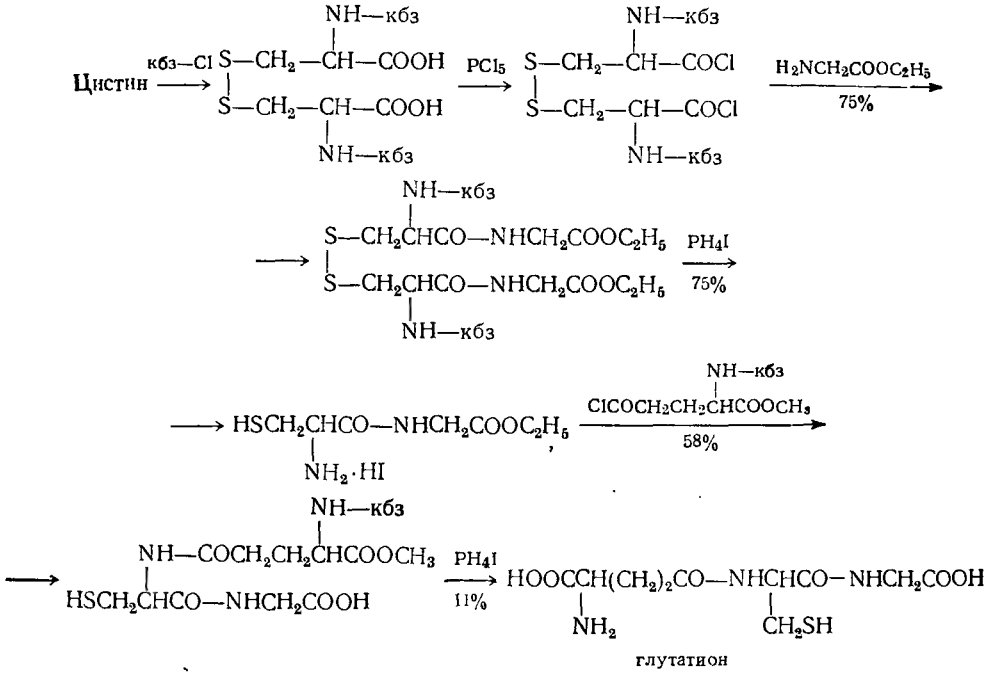
L-глутаминовая кислота

L-глутамил-*L*-глутаминовая кислота

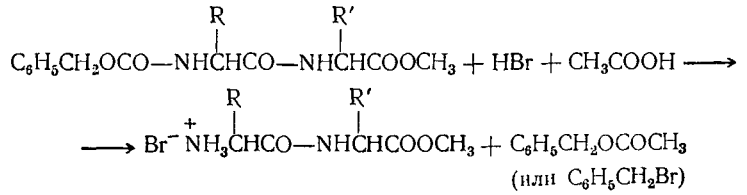
[1] Макс Бергманн (1886—1944); доктор философии Берлинского университета (ассистент Э. Фишера); с 1933 г. работал в Рокфеллеровском институте. Лит.: J. Chem. Soc., **1945**, 716.

[2] Леонидас Зервас; родился в 1902 г. в Греции; доктор философии Берлинского университета (ученик Бергманна).

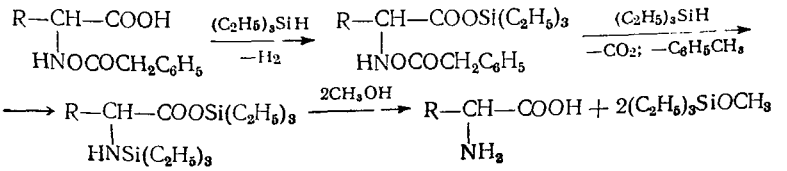
Расщепление гидрогенолизом карбобензоксипроизводных неприменимо для пептидов, содержащих серу, так как даже связанная сера отравляет катализатор. В этом случае восстановление проводят иодистым фосфонием или натрием в жидком аммиаке, но выходы, как правило, низкие, например при синтезе широко распространенного трипептида глутатиона — 11 и 27% соответственно (1933—1936):



Другой метод удаления карбобензоксигруппы заключается в кратковременной обработке карбобензоксипроизводного бромистым водородом в уксусной кислоте, при этом образуется гидробромид пептида, который выделяют, осаждая эфиром.



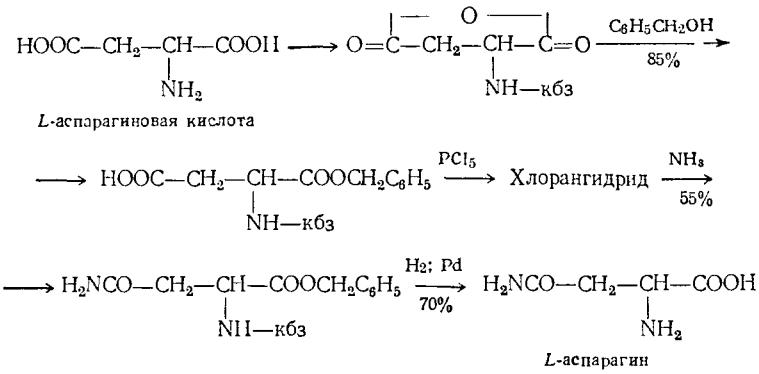
Когда хотят получить свободную аминокислоту или пептид, то в качестве восстанавливающего агента применяют триэтилсилан (т. кип. 107 °С). Смесь кбз-производного (0,01 *моль*), триэтилсилана (0,04 *моль*), триэтиламина (4 капли) и хлористого палладия (50 *мг*) кипятят в течение 3 *ч*. Образовавшийся раствор фильтруют и разбавляют метиловым спиртом, который осаждает аминокислоту или пептид (Биркофер, 1961). Выходы высокие, S-бензильная группировка не затрагивается:



Получение триэтилсилана описал Уайтмор в 1947 г.

Нежелательные побочные реакции, которые часто протекают при синтезе пептидов, содержащих метионин, можно предотвратить временным превращением на какой-либо стадии синтеза диалкилмеркаптогруппы метионина в сульфоксидную (Айзлин, 1961). Применение небольшого избытка перекиси водорода дает возможность получить сульфоксид без образования нежелательного сульфона. В дальнейшем атом кислорода в сульфоксиде может быть удален восстановлением тиогликолевой кислотой. Поскольку кислотное расщепление карбобензоксиметионилпептидов сопровождается частичным превращением их в S-бензилгомоцистеин, удаление карбобензоксигруппы из соответствующих сульфоксидов легко проводят мягкой обработкой концентрированной соляной кислотой.

β-Аспарагил- и γ-глутамилпептиды могут быть получены видоизмененным методом; это иллюстрируется простейшим примером — синтезом *L*-аспарагина:



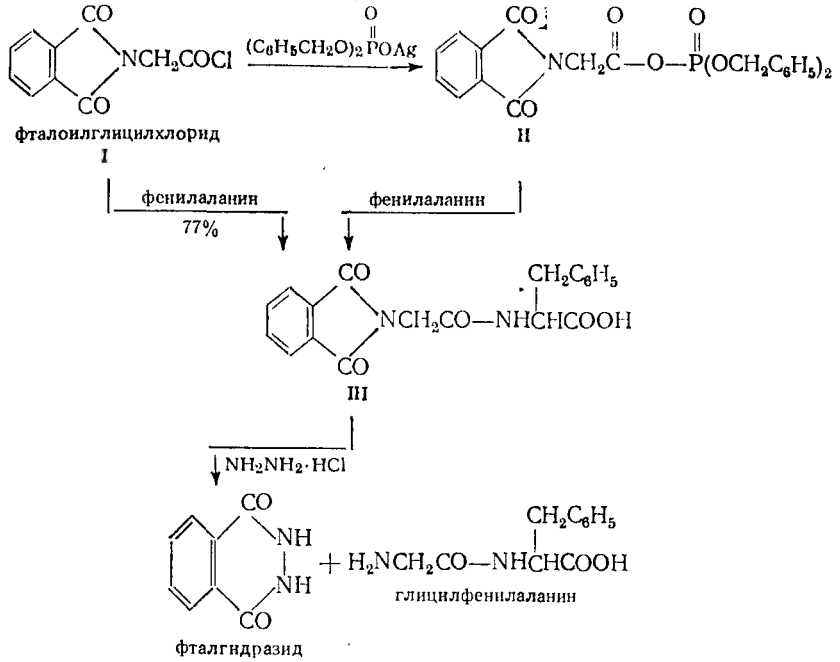
При действии бензилового спирта на ангидрид карбобензокси-*L*-аспарагиновой кислоты или карбобензокси-*L*-глутаминовой кислоты образуются только α-эфиры. Вторая карбоксильная группа остается свободной и доступной для конденсации.

31.19 Фталоильные и другие производные. — Из множества предложенных защитных групп некоторое применение нашла фталоильная (Шихан, 1949; Кидд, 1949). Фталоильные производные получают нагреванием аминокислоты с фталевым ангидридом. После образования пептидной связи соединение обрабатывают спиртовым раствором гидразина и соляной кислотой, при этом освобождается аминогруппа, а защитная группировка отщепляется в виде фталилгидразида (Инг и Манске[1], 1926). Расщепление фталоильных производных идет быстрее, чем гидрогенолиз карбобензоксипроизводных, для завершения которого иногда требуется несколько дней.

Дипептиды получают в виде гидрохлоридов. Выделение свободных аминогрупп можно осуществить обработкой анионитом. Глицил-*DL*-фенилаланин и глицил-*L*-цистеин были получены этим методом с общим выходом 60—61%. Шихан сообщил о синтезе из фталоилглицилхлорида I и серебряной соли дибензилфосфата фталоильного производного II (выход 91%), которое содержит фосфоангидридную связь

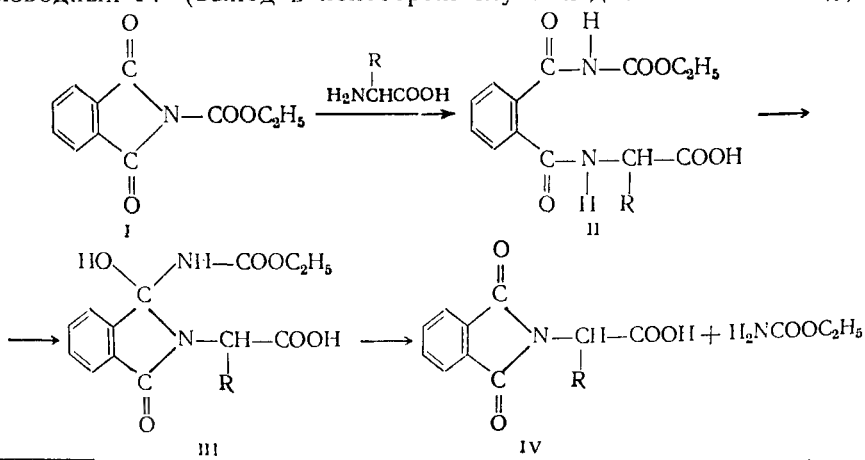
[1] Рихард Манске; родился в 1901 г. в Берлине (Германия); доктор философии и доктор наук Манчестерского университета (ученик Робинсона и Лэпуорта).

и при pH=7,4 в водном растворе легко ацилирует фенилаланин, при этом с хорошим выходом образуется соединение III:



Получение фталоильных производных из оптически активных кислот может сопровождаться рацемизацией. Однако Боуз (1960) получил производное *L*-фенилаланина без рацемизации при кипячении компонентов в толуольном растворе (содержащем небольшое количество триэтиламина) в приборе, снабженном водоотделителем.

Более простой и значительно обновленный метод введения фталоильной защиты описал Нефкан[1] (1961). N-Карбоэтоксифталимид I, полученный при действии этилового эфира хлоругольной кислоты в диметилформамиде на фталимид калия или фталимид и триэтиламин, реагирует с эфирами аминокислот в водном содовом растворе при комнатной температуре с образованием оптически чистых фталоильных производных IV (выход в некоторых случаях достигает 85—96%):



[1] Жерар Генри Люсьен Нефкан; родился в 1934 г. в Удоне (Франция); доктор философии Неймегенского университета (ученик Нивара)

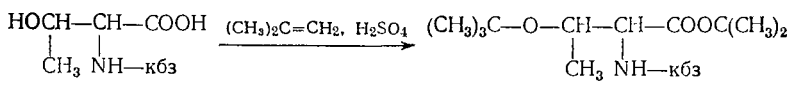
Конденсация соединения I с аминокислотой облегчается благодаря электронакцепторным свойствам карбаматного остатка в соединении II. При конденсации пятичленный цикл сначала размыкается с образованием II, затем вновь замыкается (соединение III) и элиминируется этилкарбамат, который также был выделен из реакционной смеси.

Другой метод получения фталоильных производных аминокислот без рацемизации был предложен Вейгандом (1962). Кислоту нагревают с дифенилфталатом и триэтиламином в феноле при 120—130°С в течение 5—7 *мин*. Дифенилфталат получают из фталоилхлорида и фенола с выходом 97% (Блик, 1932).

Для защиты аминогруппы применяют также формильную, *трет*-бутоксикарбонильную, трифторацетильную, тозильную, *п*-нитрокарбобензокси-, циклопентилоксикарбонильную и феноксикарбонильную группировки. Чтобы избежать трудностей, часто встречающихся при получении соответствующих производных в кристаллическом виде и их выделении с хорошим выходом, прибегают к выделению производных в виде дициклогексиламмониевых солей (Клигер, 1961). Соли N-замещенных производных аминокислот различных типов обычно сразу кристаллизуются при добавлении одного эквивалента дициклогексиламина. После добавления эфира соль отделяют и промывают эфиром (установлено на 58 соединениях). Для синтеза пептидов, содержащих лизин, Циперда (1961) экранировал α-аминогруппу превращением лизина в комплексное соединение меди, чтобы получить N_ε-тозиллизин, из которого далее он получил N_α-карбобензокси-N_ε-тозиллизин. После образования первой пептидной связи (по карбоксильной группе лизина) α-аминогруппу освобождают гидрированием, причем N-тозильная группа не затрагивается. Тозильную группу сохраняют до конца синтеза и затем удаляют восстановлением натрием в жидком аммиаке.

трет-Бутоксигруппа является эффективной защитой оксигруппы (сер, тре, тир), она может быть легко удалена под действием кислоты. При этом пептидные связи не затрагиваются и не происходит рацемизации (тре), так как расщепляется только связь *трет*-C_4H_9—О (Бейерман, 1961).

Кбз-производные *L*-оксиаминокислот суспендируют в хлористом метилене, добавляют большой избыток жидкого изобутилена и минимальное количество (следы) серной кислоты. Смесь встряхивают при комнатной температуре в сосуде, выдерживающем давление до образования прозрачного раствора. При этом получается *трет*-бутиловый эфир N-карбобензокси-О-*трет*-бутил-*L*-аминокислоты с выходом ~90%:

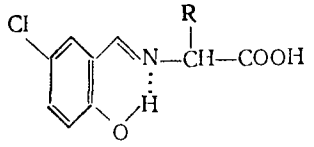


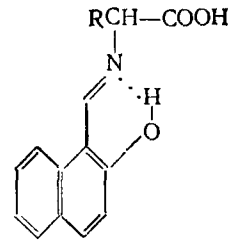
Карбобензоксигруппу можно удалить гидрогенолизом. Обработка безводной трифторуксусной кислотой приводит к удалению обеих защитных групп и образованию оптически чистой *L*-аминокислоты.

Применимость этого метода была продемонстрирована синтезом *L*-аспарагинил-*L*-треонина, С-концевого дипептида панкреатического гормона глюкагона (Бромер, 1957).

Шиффовы основания свободных α-аминокислот и бензальдегида не выделены вследствие их малой стабильности. Однако Мак-Интайр обнаружил (1947), что 5-хлорсалициловый альдегид и альдегид 2-окси-1-нафтойной кислоты образуют с аминокислотами с хорошим выхо-

дом желтые шиффовы основания:

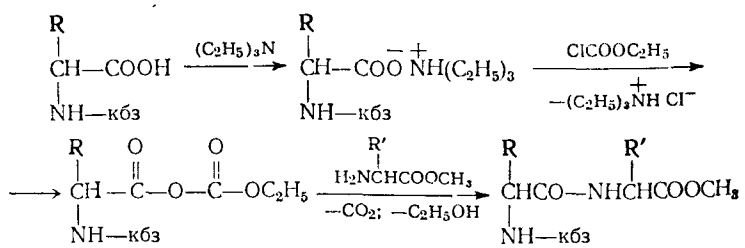




Повышенная стабильность этих содержащих водородную связь шиффовых оснований навела Шихана (1962) на мысль применить их в качестве защитных производных в пептидном синтезе. Удаление из соединения N-арилиденового остатка легко осуществить обработкой очень разбавленной соляной кислотой в водном метиловом спирте при комнатной температуре. О ходе реакции можно судить по обесцвечиванию раствора. Рацемизация при этом не наблюдается.

31.19а S-Защитная группа для цистеина. — Для синтеза несимметричных (относительно цистеиновых остатков) пептидов цистина необходимо, чтобы цистеиновые группы были защищены различными защитными группами для возможности их раздельного удаления. Зервас (1962) предложил для этой цели S-дифенилметил-*L*-цистеин и S-тритил-*L*-цистеин. S-Тритильная группа легко отщепляется при комнатной температуре при обработке солями тяжелых металлов ($AgNO_3$). S-Дифенилметильная группа при этом не затрагивается и может быть удалена при взаимодействии с трифторуксусной кислотой. Освобождающиеся таким образом группы HS могут быть затем окислены до соответствующих производных —S—S—.

31.20 Метод смешанных ангидридов. — Этот метод был разработан в 1950—1951 гг. независимо тремя группами исследователей — Виландом[1], Буассона[2] и Воганом. Основной принцип метода заключается в том, что смешанный ангидрид карбоновой кислоты и кислого алкилкарбоната является эффективным реагентом для ацилирования аминов. Обычная методика такова: аминокислоту, аминогруппа которой защищена фталоильной или карбобензоксизащитой, растворяют в инертном растворителе (тетрагидрофуране) и добавляют достаточное количество основания (триэтиламина), чтобы получить соль, и затем прибавляют карбоалкоксихлорид. К образующемуся смешанному ангидриду, не выделяя его, добавляют аминокислоту (обычно в виде эфира). Выделяется двуокись углерода, и с хорошим выходом образуется оптически чистый эфир N-замещенного пептида:

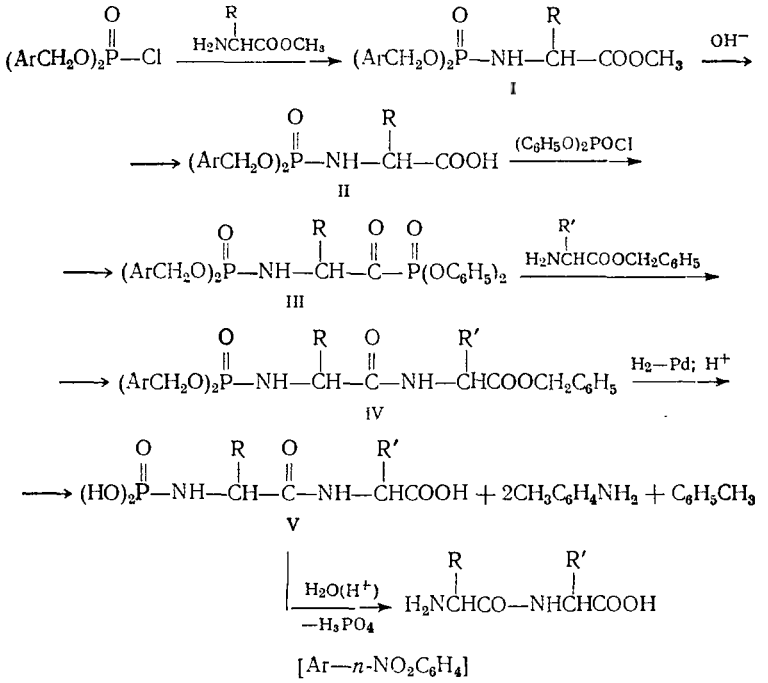


[1] Теодор Вилаид; родился в 1913 г. в Мюнхене (Германия); доктор философии Мюнхенского университета (сын и ученик Г. Виланда).

[2] Роже Буассона; родился в 1921 г. в Цюрихе (Швейцария); доктор наук Женевского университета (ученик К. Н. Мейера).

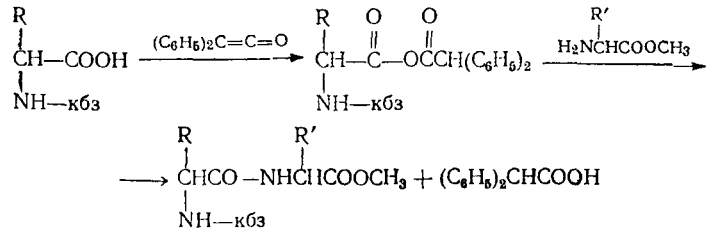
Эфирную группу омыляют в мягких условиях и соответствующим методом снимают защиту с аминогруппы. Обычно применяют метиловые или этиловые эфиры, однако *трет*-бутиловые имеют то преимущество, что они гидролизуются в очень мягких условиях (Андерсон, 1960).

В новом методе синтеза пептидов, описанном Зервасом (1961), эфир аминокислоты под действием дибензилхлорфосфата превращают в производное I и затем эфирную группу гидролизуют щелочью. При реакции кислоты II с дифенилхлорфосфатом образуется смешанный ангидрид III, который, конденсируясь с бензиловым эфиром аминокислоты, дает производное дипептида IV. Гидрогенолизом удаляют все бензильные группы, полученный N-фосфопептид V дефосфорилируется в кислой среде:

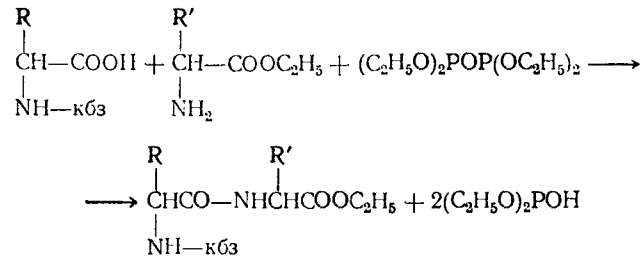


Связь P—N в O-замещенных фосфамидах II, III и IV устойчива при комнатной температуре в кислой и щелочной среде; в незамещенном фосфамиде V связь P—N устойчива в щелочной среде, но гидролизуется в кислой среде даже при pH=4.

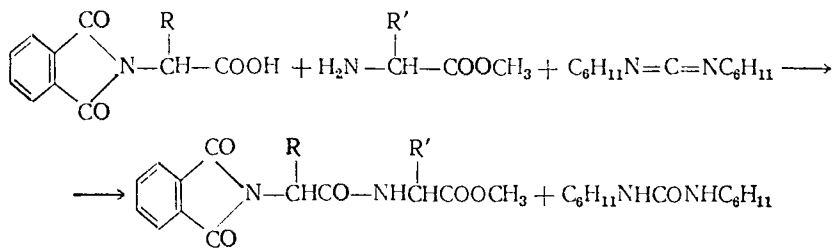
В другом варианте синтеза защищенную аминокислоту обрабатывают дифенилкетеном в тетрагидрофуране в присутствии каталитических количеств триэтиламина. Образовавшийся смешанный ангидрид конденсируют с эфиром аминокислоты (Лоссе, 1961):



31.21 Метод дегидратации. — Под этим названием известны пептидные синтезы, включающие отщепление воды от защищенных аминокислот или пептидов и эфиров аминокислот с использованием реагентов, переходящих при этом в гидратную форму. Андерсон[1] (1952) применил в качестве дегидратирующего средства тетраэтилпирофосфит, использовав в качестве растворителя смешивающийся с водой диэтилфосфит. Продукт реакции осаждается при добавлении воды:

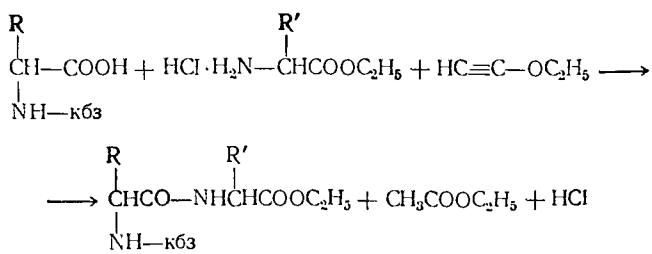


Шихан (1955—1958) применил в качестве дегидратирующего агента N,N′-дициклогексилкарбодиимид, используя растворители, в которых не растворяется образующаяся дициклогексилмочевина (тетрагидрофуран, ацетонитрил, хлористый метилен):



Если синтезируемые пептиды сравнимы по растворимости с дициклогексилмочевиной, то можно использовать водорастворимые карбодиимиды. Возможны различные методы, однако чаще всего добавляют дегидратирующий агент к смеси компонентов, из которых образуется пептид.

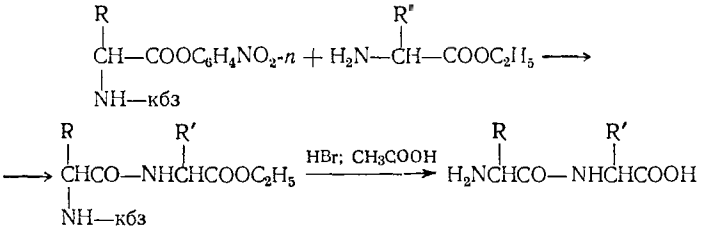
Аренс (1955, 1959) применил в качестве дегидратирующего агента этоксиацетилен. Этилацетат, содержащий 0,5% воды, более удобен как растворитель, чем безводный эфир. N-Защищенную аминокислоту и гидрохлорид аминокислоты кипятят во влажном этилацетате с 4—5 *экв* этоксиацетилена до растворения (0,5—3 *ч*):



[1] Георг Андерсон; родился в 1913 г. в Гейнсвилле (Филадельфия, США); доктор философии университета во Флориде (ученик Полларда).

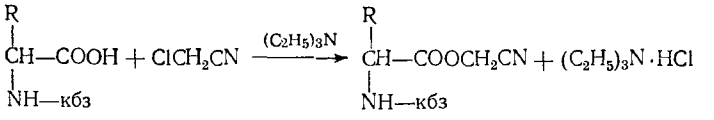
При синтезе дипептидов рацемизация не наблюдается, но в синтезе высших пептидов она происходит. Однако рацемизация отсутствует, если вместо гидрохлоридов применять свободные эфиры аминокислот. Выходы удовлетворительные, и метод весьма удобен, так как этилацетат легко удаляется отгонкой. Реакция, очевидно, не включает стадии образования ангидридов, так как пептиды образуются с более высоким выходом чем ангидриды.

31.22 Активированные эфиры. — Метиловые и этиловые эфиры N-замещенных аминокислот реагируют со свободной аминогруппой другого компонента очень медленно. Сильная электроноакцепторная группа, такая, как *п*-нитрофенил, ускоряет нуклеофильную атаку сложного эфира по аминогруппе и делает возможным пептидный синтез:



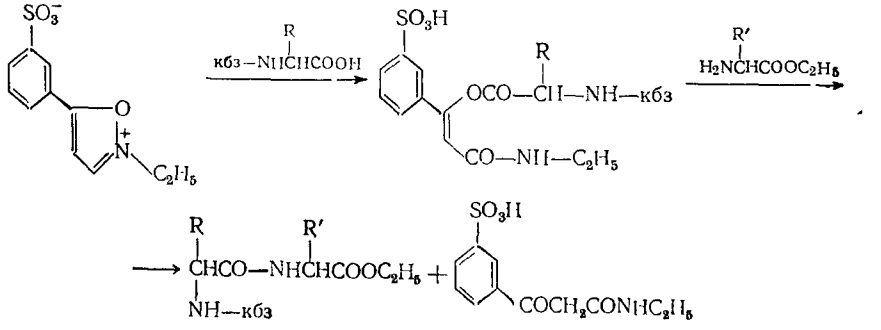
п-Нитрофениловые эфиры синтезируют с выходом 80—90% добавлением одного эквивалента дициклогексилкарбодиимида к раствору N-замещенной аминокислоты и *п*-нитрофенола в этилацетате (Бодански и Дю Виньо, 1959).

Несколько большую активацию вызывают тиофениловые эфиры (Виланд, 1951; Вейганд, 1960). Используются также цианметиловые эфиры (Швайцер, 1955), их получают реакцией N-замещенных аминокислот с хлорацетонитрилом и триэтиламином:

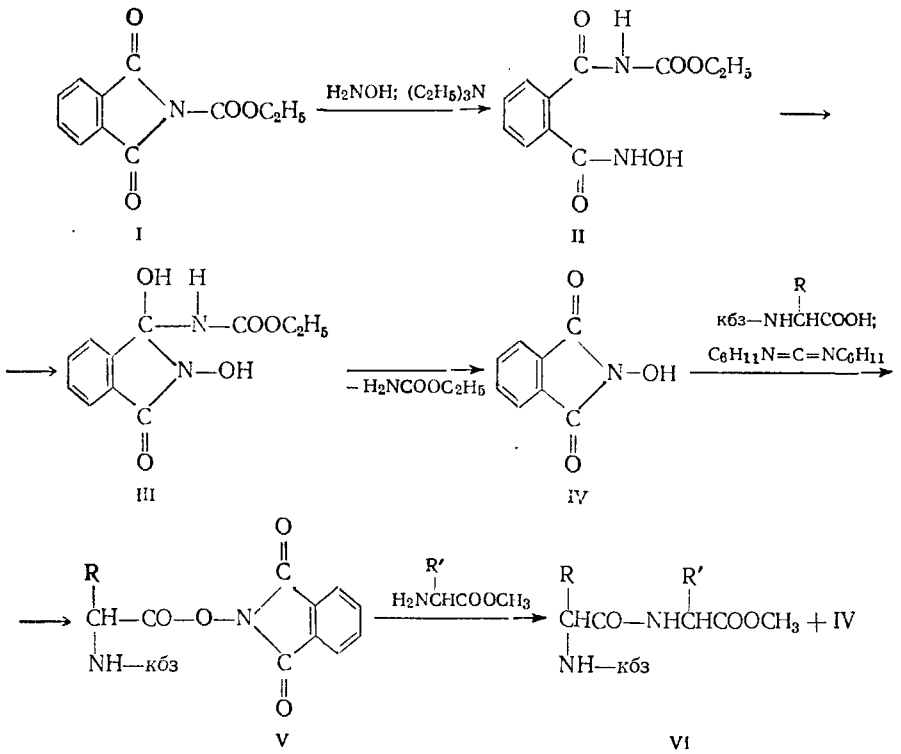


Цианметиловые эфиры легко реагируют при комнатной температуре с аминами, давая соответствующие амиды.

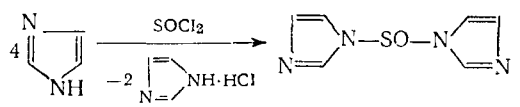
Активированные эфиры нового типа были получены при обработке защищенных аминокислот или пептидов в ацетонитриле или в нитрометане N-этил-5-(3′-сульфофенил)-оксазолом. Получаемый при этом эфир дает с эфиром аминокислоты пептидное производное и растворимый в воде ароматический продукт (Вудворд, 1961):



В другом эффективном методе используют интересную реакцию N-карбэтоксифталимида (см. 31.19). При нагревании уретана I с гидроксиламином (1 *моль*) и триэтиламином (1 *моль*) в абсолютном этиловом спирте раствор окрашивается в красный цвет, образуется триэтиламмониевая соль N-оксифталимида, а после подкисления и разбавления водой выпадает в виде почти бесцветных игл N-оксифталимид IV (т. пл. 230 °С, Нефкан, 1960). Конденсацией соединения IV с N-замещенной аминокислотой в присутствии дициклогексилкарбодиимида получают активированный эфир V, который легко реагирует с эфиром аминокислоты с образованием защищенного дипептида VI. Получающийся N-оксифталимид удаляют встряхиванием с водным раствором бикарбоната (Нефкан, 1961):

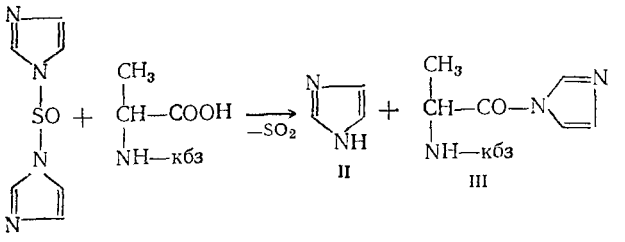


Другой очень активный реагент — тионилдиимидазол предложил и синтезировал Штааб (1961). Для его получения действуют на тионилхлорид имидазолом (4 *моль*) в тетрагидрофуране; раствор после отделения осадка гидрохлорида имидазола готов к употреблению:

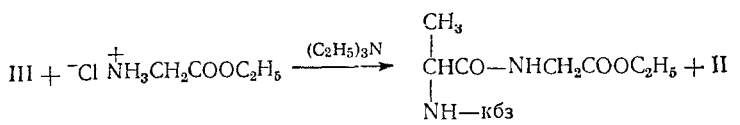


Виланд (1961) на примере конденсации кбз-*DL*-аланина с этиловым эфиром глицина показал применимость этого реагента в пептидном синтезе. При реакции N-защищенных аминокислот с тионилдиимидазолом I получается N-ацилимидазол III, равноценный активированному эфиру, и выделяется имидазол II. При добавлении триэтиламина к гидрохлориду этилового эфира глицина выделяется свободный эфир.

который при конденсации с промежуточным соединением III образует производное дипептида IV:



I

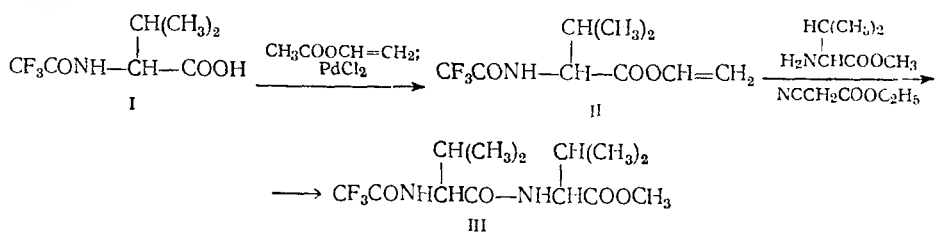


IV

Ранее (1957) Штааб предложил аналогичный реагент — карбонилдиимидазол, который был применен Андерсоном (1960—1962) для синтеза пептидов. Карбонилдиимидазол получают при действии на раствор фосгена в тетрагидрофуране избытком имидазола (Штааб, 1960).

Бреннер показал (1961), что карбонилдиимидазол гладко реагирует с *трет*-бутиловым спиртом, образуя *трет*-бутоксикарбонилимидазол. Это соединение, являющееся потенциальным бутоксикарбонилирующим агентом, реагирует с гидразином, при этом с хорошим выходом получается *трет*-бутоксикарбонилгидразин, который трудно синтезировать другими методами.

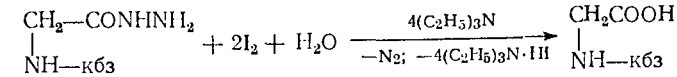
Активированный сложный эфир, содержащий объемную эфирную группировку, может вызывать осложнения при синтезе пептида с пространственно затрудненными аминокислотами, например с валином. Чтобы обойти это ограничение, Вейганд (1961) применил виниловые эфиры. Например, N-трифторацетил-*L*-валин I превращают в виниловый эфир II переэтерификацией с винилацетатом в присутствии хлористого палладия (Смит, Забель, 1961). Конденсацию винилового эфира II с метиловым эфиром *L*-валина проводят в этиловом эфире цианоксусной кислоты. Последний связывает выделяющийся ацетальдегид, предупреждая этим побочные реакции:



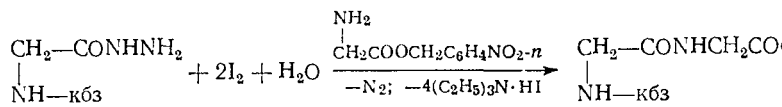
Выход пептида высокий, рацемизация незначительна.

31.22а Пептидный синтез из гидразидов кислот. — При окислении гидразидов хлором в сильнокислой среде выделяется азот и образуется хлорангидрид соответствующей кислоты (Карпино, 1957). Вольман (1962) показал, что окисление можно проводить N-бромсукцинимидом или иодом в разбавленных водных растворах. Если проводить

окисление в присутствии соединения со свободной аминогруппой, то образующееся активное промежуточное вещество действует как мощный агент для ацилирования аминов:



Применение этой реакции для пептидного синтеза можно проиллюстрировать следующим примером. Охлажденный льдом раствор кбз-глицилгидразида (1 *моль*), *п*-нитрофенилового эфира глицина (1 *моль*) и триэтиламина (2 или 4 *моль* в зависимости от того окисляют N-бромсукцинимидом или иодом) в диметилацетамиде обрабатывают окислителем и добавлением воды осаждают с высоким выходом чистый *п*-нитробензиловый эфир кбз-глицилглицина:



*[Мерифилд (1963) разработал метод синтеза пептидов на твердых полимерных носителях, содержащих активные группировки (например, первичные аминогруппы). Метод заключается в том, что в результате гетерогенной реакции с хлорангидридом ациламинокислоты к носителю присоединяется аминокислотный остаток. После отмывки избытка хлорангидрида и снятия ацильной защиты реакцию повторяют с хлорангидридом той же или иной ациламинокислоты, последовательно наращивая таким образом пептидную цепь. Таким путем Мерифилд осуществил синтез брадикинина (1964). Недостатком этого метода является гетерогенная среда, вследствие чего реакция протекает не полно и приводит к загрязнению конечного продукта синтеза. Шемякин и сотрудники (1965) модифицировали метод Мерифилда, устранив указанные недостатки. Они применили полимерный носитель, растворимый в органических растворителях. Благодаря этому реакция проводится гомогенно, а продукт выделяют высаживанием его водой. — *Прим. ред.*]*.

БЕЛКИ И ПЕПТИДЫ

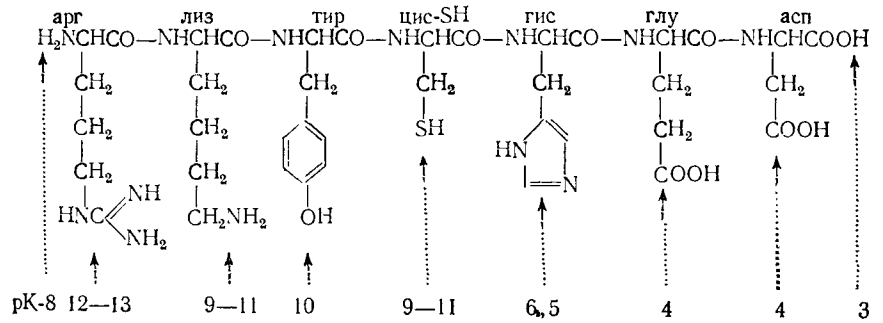
31.23 Денатурация. — К серьезным затруднениям при изучении белков приводит их большая склонность к определенным изменениям, называемым денатурацией. Почти все белки (исключением является желатин) чувствительны к нагреванию; температурный коэффициент реакции весьма высок. Аналогичные изменения наступают при действии кислот, щелочей, спиртов, ацетона, мочевины, иодистого калия, трихлоруксусной, вольфрамовой и сульфосалициловой кислот, ультрафиолетового и рентгеновского облучений, при встряхивании или под действием высокого давления. Результат этих воздействий, если и неполностью одинаков, то имеет один и тот же характер.

Денатурированные белки обычно менее растворимы, чем нативные формы, их физиологическая активность при денатурации теряется. Вероятно, теряется и способность существовать в кристаллическом состоянии, так как ни один денатурированный белок не был выделен в кристаллической форме. Во многих случаях эти изменения сопровождаются увеличением количества сульфгидрильных групп, как, например, это наблюдается при восстановлении кератина. Молеку-

лярный вес в большинстве случаев, но не всегда остается неизменным. Так, гемоцианин улитки (*Helix pomatia*) в изоэлектрической точке имеет молекулярный вес 6 740 000, но с изменением pH распадается на фрагменты, составляющие половину, четверть и восьмую части исходной молекулы. Такой же эффект наблюдается и при обработке мочевиной. Например, гемоглобин расщепляется на две равные идентичные части, эдестин — на четыре. Имеются указания на то, что количество кислотных или основных групп уменьшается при денатурации, вероятно, вследствие внутримолекулярных реакций.

Денатурация является уникальным свойством белков, неизвестным для других макромолекул*. Чувствительность белков к денатурации варьирует в широких пределах; так, инсулин очень устойчив. Некоторые белки в большей или меньшей степени могут ренатурировать после удаления денатурирующих агентов.

31.24 Активные группы. — Белки являются характерными амфотерными соединениями. В нейтральном растворе основные и карбоксильные группы большей частью ионизированы, как это происходит с биполярными ионами аминокислот. В изоэлектрической точке диссоциация кислотных и основных групп одинакова, растворимость и электрофоретическая подвижность минимальна. Ниже приведена формула гипотетического гептапептида, написанная по общепринятым правилам: слева аминная концевая группа, справа — карбоксильная:



Из значений pK кислотных групп видно понижение кислотности в ряду: концевая карбоксильная группа, β- и γ-карбоксильные группы боковых цепей двух двухосновных кислот, сульфгидрильная группа и фенольный гидроксил. Сила основания уменьшается в ряду: гуанидная группа (арг), ε-аминогруппа (лиз), имидазольный цикл (гис).

31.25 Выделение и очистка. — Выделение гомогенных белков в нативном состоянии — весьма трудная задача, так как большинство белков весьма чувствительно к действию различных агентов и находится в виде смеси близких по свойствам веществ. Растворимость белка минимальна в изоэлектрической точке, а так как изоэлектрические точки разных белков лежат в разных интервалах pH, то создание определенного значения pH ведет к отделению одного компонента смеси от других, особенно при добавлении определенного количества соли

* Денатурация — нарушение вторичной структуры — характерна и для нуклеиновых кислот. Это явление вызывается аналогичными воздействиями — нагреванием, действием мочевины и т. д. — *Прим. ред.*

или смешивающегося с водой органического растворителя — этилового спирта или ацетона.

Ниже приведены изоэлектрические точки различных белков (в единицах pH):

Казеин	4,6
Яичный альбумин	4,84—4,90
Фиброин шелка	2,0 —2,4
Сывороточный глобулин	5,4 —5,5
Желатин	4,80—4,85
Инсулин	5,30—5,35
Лактоглобулин	4,5 —5,5
Гемоглобин	6,79—6,83
Сывороточный альбумин	4,88

Удобен следующий прием медленного добавления сульфата аммония при изоэлектрическом высаливании белков: в забуференный раствор белка опускают целлофановый мешочек с твердым сульфатом аммония, электролит диффундирует через мембрану и вызывает осаждение белка. Осадок белка, содержащий неорганическую соль, диализуют (дистиллированная вода): сульфат аммония удаляется и белок переходит в раствор. Для переосаждения используют описанный выше прием. Кристаллизации белка можно достичь после подходящего числа повторений этого процесса. Другой удобный метод переосаждения и иногда кристаллизации — добавление этилового спирта к раствору белка в изоэлектрической точке и охлаждение.

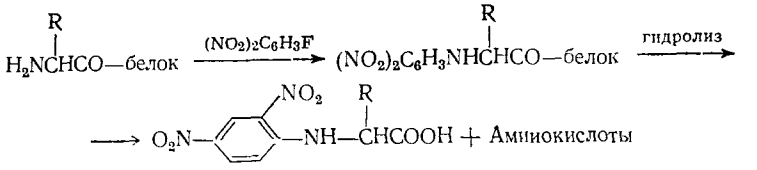
31.26 Оценка чистоты. — Шведские химики Сведберг[1] и Тизелиус[2] внесли большой вклад в развитие химии белка разработкой аналитических методов, чрезвычайно удобных для характеристики этих высокомолекулярных соединений. Метод ультрацентрифугирования Сведберга служит для определения молекулярного веса. При вращении с очень большой скоростью ячейки, содержащей раствор белка, молекулы белка под действием центробежных сил движутся от центра со скоростью, зависящей от величины молекулярного веса. Специальная оптическая система дает возможность наблюдать и фотографировать ячейку во время центрифугирования. Молекулярный вес может быть найден либо из определения седиментационного равновесия, либо по скорости седиментации. Хотя теоретически первый метод точнее, для достижения равновесия требуется длительное время, и поэтому более точные значения получают, исходя из определения скорости седиментации. При применении ультрацентрифуги можно установить также гомогенность молекул (по величине и форме). Тизелиус предложил (1937) электрофоретический метод разделения молекул белка: в электрическом поле молекула белка движется со скоростью, определяющейся величиной молекулы, ее формой, количеством и типом ионизированных групп. Материал, кажущийся гомогенным по растворимости, может содержать компоненты, отличающиеся по электрофоретической подвижности. Жестким критерием чистоты является профиль кривой распределения, получаемой при противоточном распределении молекул (Крейг, см. 31.29).

---

[1] Т. Сведберг; родился в 1884 г. в Герлебе (Швеция); лауреат Нобелевской премии 1926 г.

[2] Арне Тизелиус; родился в 1902 г. в Стокгольме (Швеция); лауреат Нобелевской премии 1948 г.

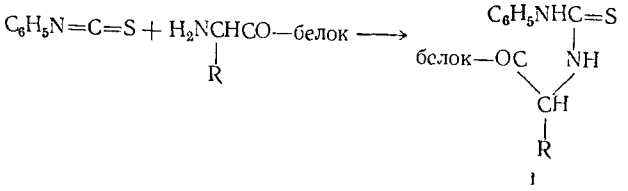
31.27 Определение концевых групп. — Первым подходом к определению последовательности аминокислот в белках и полипептидах был метод Санжера[1] (1945), предложенный для определения концевых аминогрупп. Реагентом для метки служит 2,4-динитрофторбензол, полученный нитрованием фторбензола. Конденсация протекает в мягких условиях с образованием белка, блокированного остатком 2,4-динитробензола по концевой аминогруппе. При последующем кислотном гидролизе концевая аминокислота обнаруживается в виде желтого динитрофенильного производного, которое легко может быть отделено от свободных аминокислот и идентифицировано хроматографией на бумаге:



NH_2-Концевой лизин дает α,ε-бис-динитрофенильное производное; лизин, расположенный в середине цепи или на С-конце, дает ε-монодинитрофенильное производное. Фенольная группа тирозина и иминогруппа гистидина также реагируют с динитрофторбензолом, но образующиеся производные расщепляются в условиях кислотного гидролиза пептидной связи. Для определения последовательности аминокислот белок подвергают частичному гидролизу и определяют строение образовавшихся ди- и трипептидов анализом концевых групп. Если в гидролизате охарактеризованы все возможные дипептиды, то последовательность аминокислот в белке может быть однозначно определена без дальнейшего анализа концевых групп.

Среди многих других нитрофторпроизводных, предложенных в качестве реагентов на аминокислоты, существенное значение имеет 2,4-динитро-5-фторанилин (Бергманн, 1961). Влияние аминогруппы сказывается в батохромном смещении максимума поглощения с 350 *ммк* (для реагента Санжера) до 405 *ммк;* кроме того, возможно последующее диазотирование и диазосочетание с образованием соответствующего азокрасителя.

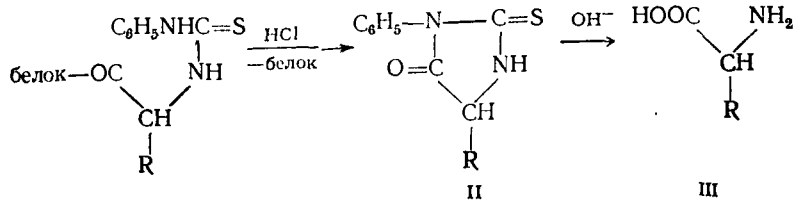
Другой метод определения концевых групп, предложенный Эдманом[2] (1950), включает избирательное отщепление N-концевых аминокислотных остатков. При реакции белка с фенилизотиоцианатом образуется соответствующее фенилтиокарбамильное производное I, которое расщепляется хлористым водородом до фенилтиогидантоина II и модифицированного белка. Наконец, щелочной гидролиз фенилтиогидантоина приводит к выделению свободной концевой аминокислоты III.



I

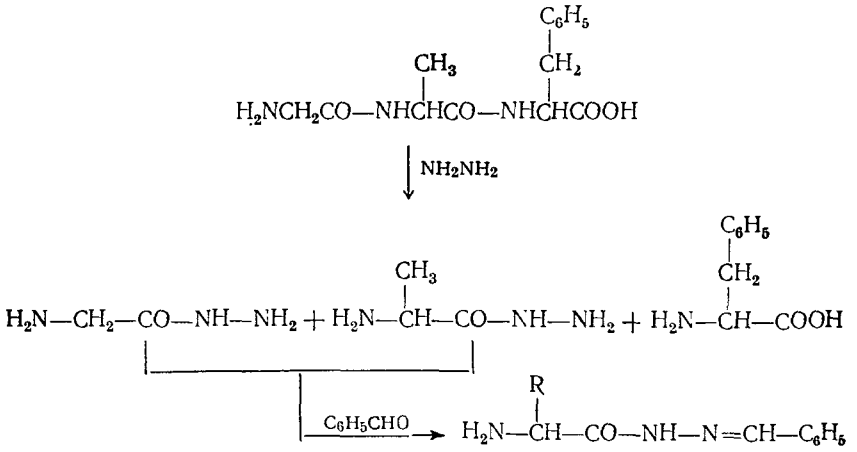
[1] Фредерик Санжер; родился в 1918 г. в Глостершире (Англия); доктор философии Кембриджского университета; лауреат Нобелевской премии 1958 г.

[2] Пер Эдман; родился в 1916 г. в Стокгольме (Швеция); доктор медицины Каролинского института.



При анализе пептидов методами Санжера и Эдмана получаются одинаковые результаты*.

Японский химик Акабори (1952) предложил способ определения С-концевого (карбоксильного) остатка аминокислоты. Пептид или белок нагревают 10 *ч* с безводным гидразином при 105 °С. При этом все аминокислоты, кроме С-концевой, превращаются в соответствующие гидразиды, которые отделяют от С-концевой аминокислоты в виде бензилиденовых производных. Применение метода иллюстрируется на примере анализа трипептида:



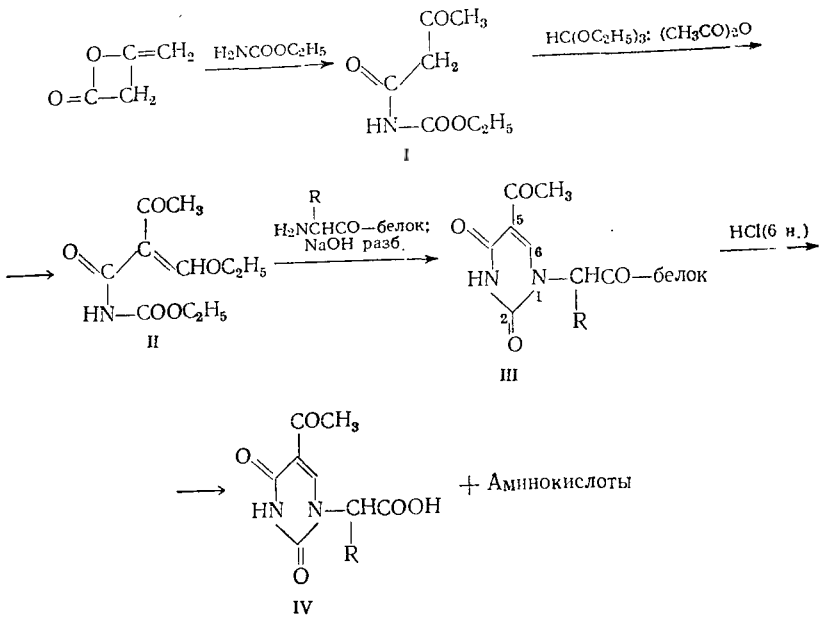
Ограниченное применение имеют ферментативные методы. Карбоксипептидаза освобождает С-концевую аминокислоту, но только в том случае, если имеется подходящая предшествующая аминокислота.

Еще один метод определения N-концевой аминокислоты в белках и пептидах был предложен Шоу[1] (1961). В этом методе используется кристаллический α-ацетил-β-этокси-N-карбэтоксиакриламид II, получаемый присоединением уретана к дикетену с последующей реакцией образовавшегося N-ацетоацетилуретана I с ортомуравьиным эфиром и уксусным ангидридом. Реагент II в слабощелочном водном растворе быстро реагирует с пептидом, при этом образуется соответствующее 5-ацетилурацильное производное III. При последующем кислотном гидролизе получается смесь аминокислот и замещенный урацил IV из концевой аминокислоты.

---

* Модификацией метода Эдмана является применение метилизотиоцианата вместо фенилизотиоцианата. При этом N-концевая аминокислота отщепляется в виде метилтиогидантоина (В. М. Степанов, В. Ф. Кривцов, 1963). Дальнейшее весьма перспективное развитие метода Эдмана состоит в совмещении его с масс-спектрометрической идентификацией отщепляемых от пептида N-концевых аминокислот в виде фенил- или метилтиогидантоинов (Н. С. Вульфсон, В. М. Степанов, В. А. Пучков, А. М. Зякун; 1963, 1964). — *Прим. ред.*

[1] Гордон Шоу; родился в 1922 г. в Галифаксе (Англия); доктор философии Имперского колледжа (ученик Кука и Хейльброна).



Аминоацилацетилурацил легко отделяют обычными методами и идентифицируют хроматографически при помощи ионообменников, спектрофотометрически или по реакции экзоциклической кетогруппы с 2,4-динитрофенилгидразином.

*[За последнее время в ряде лабораторий, почти одновременно и независимо друг от друга, для определения последовательности включения аминокислот в пептидную цепь был применен метод осколочной масс-спектрометрии (Шемякин, Вульфсон и сотрудники, 1965; Ледерер, Бербер и сотрудники, 1965; Вейганд и сотрудники, 1965). Сущность метода заключается в том, что от возникающего под воздействием бомбардировки электронным пучком молекулярного иона метилового (или *трет*-бутилового) эфира N-ацилированного пептида сначала элиминируется алкоксильная группа. Образуется ион, несущий положительный заряд на С-конце. Затем от него последовательно отщепляются аминокислотные остатки, а положительный заряд перемещается вдоль цепи. Зная аминокислотный состав исследуемого пептида, на основании анализа масс-спектра легко определить последовательность включения аминокислотных остатков в цепь. — *Прим. ред.*]*.

31.28 Пептидный гормон окситоцин. — Задняя доля гипофиза вырабатывает ряд гормонов, два из которых были выделены в чистом виде. Один из них, окситоцин, стимулирует гладкую мускулатуру матки; другой, вазопрессин — антидиуретовый гормон, обладающий прессорной активностью. Эти два гормона настолько близки по физическим свойствам, что долгое время их считали одним веществом, обладающим широким спектром активности. Однако применением фракционного осаждения, хроматографии и электрофореза удалось их частично разделить (1928—1944). Применив противоточное распределение для продажного экстракта, имеющего окситоциновую активность 20 *ед/мг*, Дю Виньо[1] (1949) получил значительно более чистый

[1] Винсент Дю Виньо; родился в 1902 г. в Чикаго (США); доктор философии Рочестерского университета; лауреат Нобелевской премии 1955 г.

препарат с активностью 850 *ед/мг*. В результате полного гидролиза и данных анализа аминокислотного состава установлено наличие восьми различных аминокислот в эквимолекулярном соотношении; количество выделившегося аммиака соответствовало трем амидным группам типа $—CONH_2$, молекулярный вес — мономерному октапептиду. Один из восьми аминокислотных остатков был идентифицирован как цистин. В некоторых белках эта дисульфидная группа связывает две пептидные цепи; при окислении надмуравьиной кислотой происходит разделение цепей:

$$RS—SR' \longrightarrow RSO_3H + HO_3SR'$$

Однако окисление цистина в окситоцине в этих условиях привело к образованию вещества с молекулярным весом того же порядка, что и у окситоцина, т. е. дисульфидный мостик является частью кольцевой системы.

Последовательность восьми аминокислот в циклическом пептиде была установлена в 1953 г. независимо Дю Виньо и Туппи[1]. Оба исследователя, основываясь на различных экспериментальных данных, пришли к одинаковому выводу. Доказательства обоих авторов суммированы ниже.

Туппи сначала окислил окситоцин надмуравьиной кислотой и частично гидролизовал окисленный пептид соляной кислотой. Из цистинового участка молекулы было получено два остатка окисленной аминокислоты, отвечающих формуле $HO_3SCH_2CH(NH_2)COOH$ (цистеиновая кислота; символ — цис $—SO_3H$). Были выделены четыре дипептида и два трипептида; бо́льшая часть последовательности аминокислот в этих пептидах была установлена обработкой каждого пептида динитрофторбензолом с последующим гидролизом и выделением и идентификацией динитрофенильных производных аминокислот. В приводимых ниже формулах, если последовательность аминокислот в пептидах известна, символы аминокислот разделены тире; если последовательность неизвестна, то символы даны в скобках и разделены запятой. Из окисленного окситоцина Туппи выделил шесть пептидов:

I асп—цис—SO_3H

II цис(—SO_3H)—тир

III изл—глу

IV лей—глу

V цис(—SO_3H)—(лей, про)

VI тир—(глу, изл)

Так как дипептид III имеет структуру изл—глу, а в трипептиде VI в качестве N-концевой аминокислоты был идентифицирован тирозин, то структура трипептида VI будет: тир—изл—глу. Структура дипептида II устанавливает дальнейшую последовательность HO_3S—цис—тир—изл—глу.

Для трипептида V порядок связи аминокислот HO_3S—цис—пролей более вероятен, чем HO_3S—цис—лей—про, так как было показано, что в дипептиде IV карбоксильная группа лейцина связана с аминогруппой глицина, но не пролина.

Затем Туппи подверг окисленный окситоцин гидролизу кристаллической протеиназой, выделенной Линдерштрем-Лангом[2] (1949) из *Bacil-*

[1] Ганс Туппи; родился в 1924 г. в Вене; доктор философии Венского университета (ученик Шпета и Вессели).

[2] Кай Линдерштрем-Ланг (1896—1959); родился в Копенгагене (Дания); доктор философии Копенгагенского университета (ученик Зёренсена); работал в Карлсбергской лаборатории в Копенгагене.

lus subtilis. При этом был получен основной продукт, идентифицированный как глицинамид $H_2NCH_2CONH_2$ (символ гли—NH_2), и два кислых пептида VII и VIII. В каждом из них действием динитрофторбензолом с последующим гидролизом и хроматографией были определены N-концевые аминокислоты и аминокислотный состав:

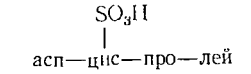
VII HO_3S—цис—(глу—тир—изл)

VIII асп—(цис—SO_3H, лей, про)

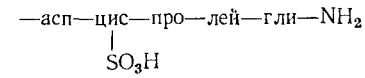
Из сказанного выше следует, что тетрапептид VII имеет последовательность

HO_3S—цис—тир—изл—глу

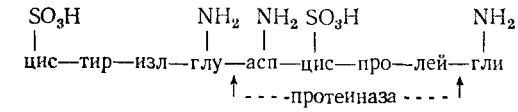
Тетрапептид VIII в дополнение к аминокислотам трипептида V содержал аспарагиновую кислоту и поэтому имел последовательность



Глицинамид, образующийся при ферментативном расщеплении, должен быть концевым, и структура дипептида IV показывает его связь с остатком лейцина. Таким образом, С-концевая последовательность окисленного окситоцина может быть изображена в виде:

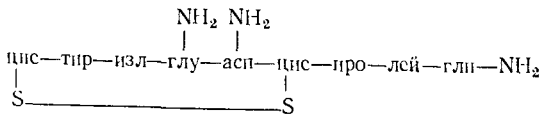


N-Концевая последовательность может быть выведена, исходя из строения тетрапептида VII. В итоге полная последовательность окисленного окситоцина выглядит следующим образом:



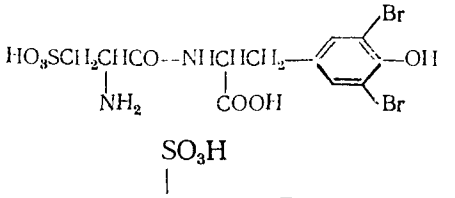
На этой схеме указаны связи, расщепляемые протеиназой. Две дополнительные амидные группы находятся у карбоксильных групп двухосновных кислот, не участвующих в образовании пептидной связи. Два цистеиновых звена в окисленном пептиде образовались при расщеплении образующей цикл дисульфидной группы цистина.

Таким образом, структура окситоцина является следующей:



Дю Виньо и сотрудники основывались главным образом не на анализе концевых аминокислот, а на идентификации компонентов большого числа низших пептидов. Они исследовали также реакцию окисленного окситоцина с бромной водой, в результате которой обра-

зуется гептапептид и бромированный дипептид. Было показано, что малый фрагмент имеет следующее строение:



что соответствует дипептиду цис—тир. В окисленном окситоцине тирозин этого дипептида был связан с NH_2-концом гептапептида. Динитрофенильным методом было установлено, что N-концевой аминокислотой в гептапептиде является изолейцин, следовательно, N-концевая последовательность в окисленном окситоцине

HO_3S—цис—тир—изл

Из тринадцати перечисленных ниже пептидов первые четыре были получены частичным гидролизом гептапептида, вторая группа — из окситоцина и третья — из обессеренного на никеле Ренея окситоцина (при этом цистеиновые остатки превращаются в остатки аланина):

Из гептапептида:
1. (асп—цис—SO_3H)
2. (цис—SO_3H, про)
3. (цис—SO_3H, про, лей)
4. (цис—SO_3H, про, лей, гли)

Из окситоцина:
5. (лей, гли, про)
6. (тир, цис—S—S—цис, асп, глу, лей, изл)
7. (тир, цис—S—S—цис, асп, глу)
8. (цис—S—S—цис, асп, глу)
9. (цис—SO_3H, асп, глу)

Из обессеренного окситоцина:
10. (ала, асп)
11. (ала, асп, глу)
12. (глу, изл)
13. (ала, асп, глу, лей, изл)

Отделяли нейтральную фракцию и бромной водой окисляли цистиновые остатки до остатков цистеиновых кислот. Полученные кислые пептиды отделяли от оставшихся нейтральных пептидов с помощью ионообменных смол.

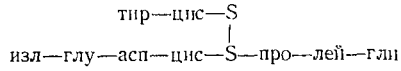
Последовательность аминокислот была установлена только для одного из 13 фрагментов: для пептида 1 динитрофенилированием была показана последовательность асп—цис—SO_3H. Этот пептид соответствует пептиду 10 из обессеренного окситоцина. Из наложения компонентов пептидов 1—4 может быть выведена дальнейшая последовательность аминокислот:

SO_3H
|
асп—цис—про—лей—гли

Состав пептида 5 соответствует этой последовательности и, очевидно, он имеет строение про—лей—гли. Учитывая строение пептида 9, получаем последовательность:

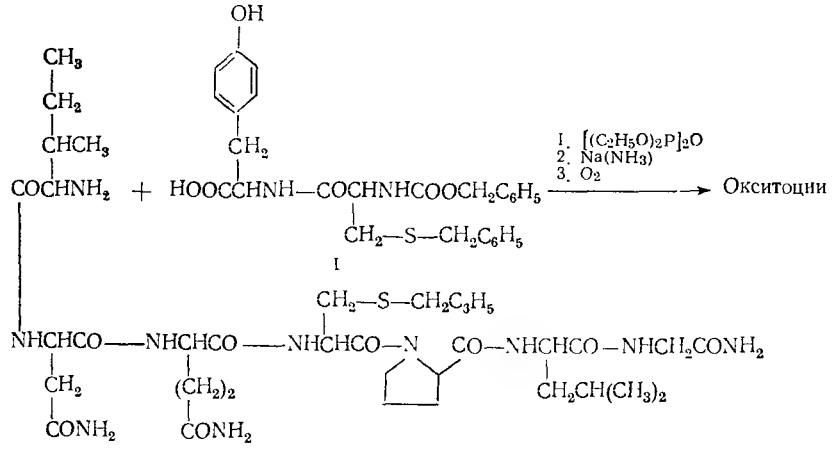
SO_3H
|
глу—асп—цис—про—лей—гли

Из состава пептида 12 следует, что остатку глутаминовой кислоты предшествует остаток изолейцина, а из состава пептида 7 — что тирозин связан с другой половиной цистинового остатка:



Эта последовательность была подтверждена тем, что в окисленном окситоцине только один цистеиновый остаток имел свободную аминогруппу (определено динитрофенилированием). В данной последовательности присутствуют все восемь аминокислот, обнаруживаемых в исходном окситоцине. Таким образом, остатки тирозина и изолейцина соединены друг с другом, образуя циклический пентапептид, — заключение, подтверждаемое тем обстоятельством, что окисление бромом расщепляет связь тир—изл. Это предположение было также подтверждено концевым анализом по Эдману. Окисленный окситоцин обрабатывали по Эдману и после удаления N-концевой аминокислоты гидролизовали и определяли аминокислотный состав. Четырехкратное повторение такого расщепления привело к следующим результатам: сначала отщеплялась цистеиновая кислота, затем тирозин, изолейцин и, наконец, глутаминовая кислота.

Структура гормона окситоцина была подтверждена синтезом (Дю Виньо, 1954), включающим конденсацию N-карбобензокси-S-бензилдипептида I с триамидом гептапептида II с помощью тетраэтилпирофосфита. После удаления карбобензокси- и бензильных групп, защищавших амино- и сульфгидрильные группы соответственно в обоих пептидах, образовавшийся нонапептид окисляли воздухом, в результате чего был получен окситоцин:



Недавно был опубликован ряд других методов синтеза окситоцина.

31.29 Инсулин (гормон поджелудочной железы). — Поджелудочная железа—это большая железа с выходом в кишечник. Как пищевой продукт она носит название «сладкое мясо». Секрет этой железы — белковый гормон инсулин необходим для нормального метаболизма углеводов. Недостаток инсулина ведет к заболеванию — сахарному диабету, характеризующемуся истощением запасов гликогена, нормально накапливающегося в печени и мышцах, увеличением содержания

глюкозы в крови и появлением в моче сахара и ацетоновых тел, являющихся продуктами неполного окисления углеводов (ацетоуксусная и β-оксимасляная кислоты, ацетон). Бантинг[1] и Мак-Леод[2] предложили в 1921 г. метод выделения из поджелудочной железы быка концентрированного активного экстракта, пригодного для лечения диабета. При выделении были использованы специальные приемы для защиты гормона от расщепления ферментом, присутствующим в железе. В 1926 г. Абель выделил кристаллический инсулин методом осаждения в изоэлектрической точке и показал, что в нем содержится 0,52% цинка.

Инсулин сильно агрегирован в 0,9%-ном растворе при pH=7, но в очень разбавленных растворах при pH=2—3 он полностью диссоциирован. Молекулярный вес инсулина, определеный различными физическими методами, равен 12 000, однако определение, проведенное химическим методом, показало ошибочность этой цифры. Харфенист и Крейг[3] фракционировали инсулин методом противоточного распределения и показали, что кривая распределения соответствует идеальной для однородного вещества. В дальнейшем (1952) они подобрали условия частичной реакции белка с динитрофторбензолом, разделили продукты реакции распределительной хроматографией и, исходя из коэффициента экстинкции при 350 *ммк* (для монодинитрофенильного производного) и из кривой распределения, нашли значение молекулярного веса, равное 6500.

Сэнжер установил полную последовательность аминокислот в инсулине при помощи частичного гидролиза химотрипсином (1949—1950) и показал, что рассчитанный теоретически молекулярный вес (5734) близок к экспериментальным данным. Он нашел, что в молекуле белка одна полипептидная цепь (цепь А) имеет N-концевой глицин; эта цепь связана дисульфидными связями со второй цепью (цепью В), имеющей N-концевой остаток фенилаланин. Окисление надмуравьиной кислотой расщепляет связь S—S, и образуются два цистеинилпептида.

После определения последовательности в каждой цепи нужно было еще установить, какие полуцистиновые остатки связаны между собой. Сэнжер решил эту проблему (1955) частичным гидролизом инсулина в таких условиях, в которых связь S—S остается незатронутой. Образовавшиеся цистинпептиды, без отделения от других компонентов, фракционировали и окисляли до цистеиновых пептидов. Цистеиновые пептиды каждой фракции отделяли электрофорезом и индентифицировали. Таким образом была выяснена полная структура этого белкового гормона (см. схему на стр 683).

*[В последние годы рядом ученых был осуществлен синтез цепей А и В инсулина (Кацоянис, 1963; Цоон, 1963).

Наиболее трудоемким и важным вопросом химии инсулина (а также ряда других природных белков и пептидов, имевших связи S—S) является вопрос о создании из восстановленных (природных или синтетических) цепей, содержащих цистеиновые остатки таких пептидов, в которых цистиновые мостики связывали бы соответствующие аминокислотные остатки в таком же порядке, в каком они связаны в природном пептиде, так как только в этом случае могут быть получены синтетические препараты, обладающие полной биологической активностью природных соединений.

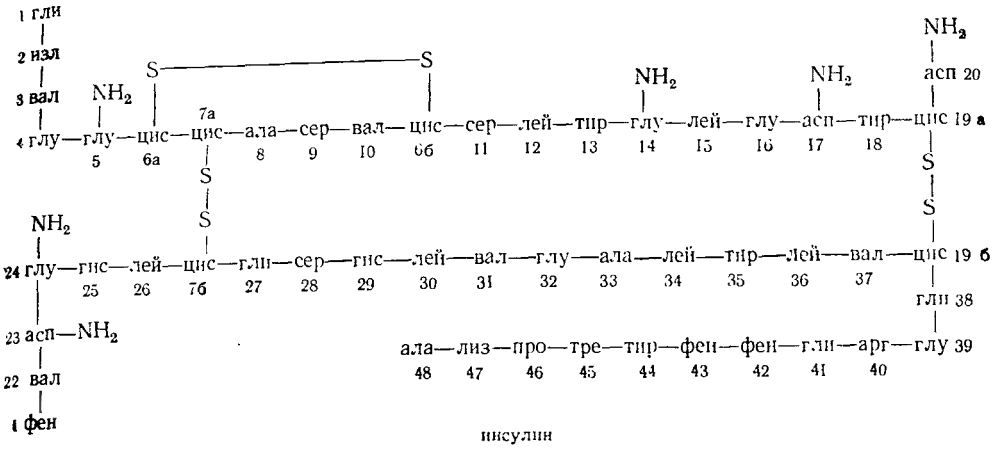
---

[1] Фредерик Бантинг (1891—1941); работал в университете Торонто; лауреат Нобелевской премии 1923 г.

[2] Джон Мак-Леод (1877—1935); работал в университете Торонто и в Абердине; лауреат Нобелевской премии 1923 г.

[3] Лиман К. Крейг; родился в 1906 г. в Пальмире (Айова, США); фоктор философии Национального колледжа в Айове (ученик Хиксона).

В большинстве опубликованных в настоящее время работ по построению молекулы инсулина из синтетических и природных цепей А и В описаны препараты, имеющие 0,7—3% активности природного инсулина, и только в работе Дзян Хун Цина с сотрудниками (1963) имеется указание на то, что при определенном режиме окисления был получен препарат с 50%-ной активностью. — *Прим. ред.*]*



инсулин

Инсулин денатурируется и инактивируется в щелочных растворах. Физиологическая активность в значительной степени теряется при полном ацетилировании и частично восстанавливается при деацетилировании. Однако если ацетилирование проводить только по аминогруппам (например, кетеном), то заметного уменьшения активности не наблюдается; следовательно, важным фактором в гормональной активности является фенольный гидроксил.

Активность инсулина понижается при восстановлении дисульфидных связей сероводородом, цистеином или тиогликолевой кислотой. Примерно половина активности теряется, когда восстановлены только одна или две дисульфидные группы. В этом случае единственным химическим изменением, которое можно заметить, является появление нескольких сульфгидрильных групп. Активность не восстанавливается при окислении обычными методами, что может быть объяснено на основании следующей схемы:

$$R{-}S{-}S{-}R' \xrightarrow{H_2} R{-}SH + R'{-}SH \xrightarrow{O_2} R{-}S{-}S{-}R + R'{-}S{-}S{-}R'$$

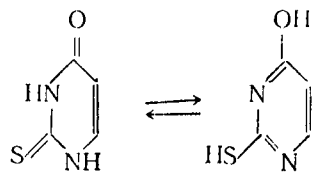
31.30 Тиреоглобулин. — Гормон щитовидной железы тиреоглобулин — это белок, основной функцией которого является увеличение скорости метаболизма (калоригенное действие). Синдром, вызванный недостатком тиреоглобулина, известный под названием микседемы, характеризуется в числе прочих проявлений сухостью кожи и набуханием соединительных тканей. Введение тиреоглобулина способствует полному излечению заболевания. Врожденная гипофункция щитовидной железы приводит к кретинизму (специфическая наследственная недостаточность), который также может быть излечен этим гормоном, если начать лечение вскоре после рождения.

Иод был обнаружен в щитовидной железе еще в 1896 г.; в это же время из коралла *Gorgonia cavolini* была выделена почти неактивная иодсодержащая аминокислота — дииодтирозин. В 1915 г. Кендаллу

удалось выделить из щитовидной железы активное вещество тироксин, содержащее иод. Синтез тироксина был осуществлен в 1927 г. Харрингтоном, ранее предложившим его правильную формулу. В этой аминокислоте содержится примерно половина всего иода, имеющегося в щитовидной железе. Остальной иод содержится в дииодтирозине. Тироксин почти в 10 тыс. раз активнее, чем дииодтирозин, а по содержанию иода так же активен, как тиреоглобулин.

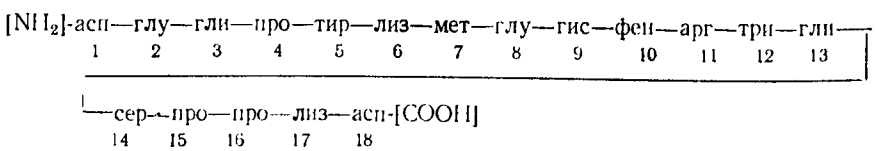
Вероятно, организм способен осуществлять соединение тироксина со специфическим белком. В некоторых случаях щитовидная железа увеличивается (базедова болезнь), что сопровождается соответствующим повышением содержания гормона, в то время как скорость основного метаболизма остается нормальной. Введение иодидов для предупреждения простейшей формы базедовой болезни весьма эффективно. Наличие тесной связи между тироксином, дииодтирозином и тирозином указывает на то, что организм, вероятно, синтезирует тироксин из двух последних соединений.

Вещества, известные как возбудители базедовой болезни, влияют на синтез тиреоидных гормонов. Тиоурацил и некоторые его производ-



ные малоактивны, однако другие соединения, содержащие группировку NH—CS—NH—, весьма активны. Эти вещества применяют в клинической практике для лечения гипертиреозов.

31.31 β-Меланоцитстимулирующий гормон. — 1957 г. Ли[1] с группой сотрудников выделили этот гормон из задней доли гипофиза свиньи, показали наличие в нем 18 остатков аминокислот (мол. вес 2177; изоэлектрическая точка 5,8) и определили их последовательность:



Молекула белка заканчивается с обоих концов остатками аспарагиновой кислоты (расщеплению по Акабори подвергалась проба в 3 *мг*, аспарагиновая кислота была идентифицирована в виде динитрофенильного производного).

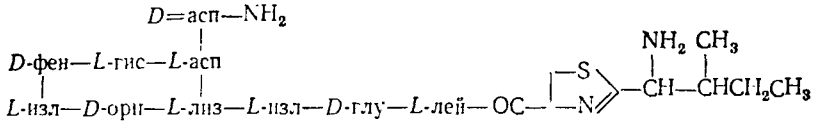
Гормон из бычьего гипофиза ($\beta_б$-МСГ) отличается от свиного гормона (β-МСГ) тем, что в нем вторая аминокислота (глутаминовая) замещена на серин. Синтетический $\beta_б$-МСГ, несущий в молекуле шесть защитных групп, при испытании на коже лягушки показывает активность $1{,}4 \cdot 10^7$ *ед/г* по сравнению с $1{,}2 \cdot 10^9$ *ед/г* для $\beta_б$-МСГ (Швайцер, 1959). Синтетический 8—13 гексапептид имеет активность только $2 \cdot 10^5$ *ед/г* (Коппелер, 1961).

[1] Чо Хао Ли; родился в 1913 г. в Кантоне (Китай); доктор философии университета в Беркли (ученик Стюарта).

31.33 Пептиды с необычными аминокислотами. — Многие полипептиды, выделенные из бактерий и низших растений, характеризуются наличием одной или нескольких необычных аминокислот (см. табл. 41, стр. 635), *D*-изомеров обычных аминокислот или компонентов, не являющихся аминокислотами.

Несколько близких пептидов, обладающих антибактериальными свойствами, были выделены из штамма почвенного микроорганизма *Bacillus brevis* (Дюбо[1], 1940). Одни подразделяются на две группы — тироцидины и грамицидины, отдельные представители которых были выделены в относительно чистом виде путем противоточного распределения. Наиболее широко изучен грамицидин-С (С — советский), соединение впервые было описано русскими исследователями. Это циклический декапептид, имеющий структуру цикло-(*L*-вал — *L*-орн — *L*-лей — *D*-фен — *L*-про)$_2$.

Бацитрацин А, выделенный из *B. subtilis*, был охарактеризован Крейгом (1955) как сшитый циклопептид, состоящий из 12 аминокислотных остатков, идентифицированных после частичного гидролиза пептида и его динитрофенильного производного комбинацией противоточного распределения, бумажной хроматографии, зонного электрофореза и полного химического анализа:



бацитрацин *A*

Так как при гидролизе пептида получался только 1 *моль* цистеина и реакция на меркаптогруппу была положительной только после восстановления $SnCl_2$, то сера, очевидно, должна находиться в легко раскрываемом цикле. Бицитрацин А содержит тиазолиновый цикл, образовавшийся при отщеплении воды от группировки изл—цис(SH)—лей, что было доказано наличием в гидролизате последовательности изл—цис(SH)—лей и тем, что в продукте окисления и гидролиза присутствовало соединение C_9, обладающее поглощением в ультрафиолетовой области, характерным для тиазола.

31.33а Депсипептиды. — Наименование депсипептиды было введено в 1953 г. М. М. Шемякиным и использовано им в обзоре (1960) нового класса соединений, открытых в 1947 г. швейцарскими учеными (Платнер и сотр.). Те депсипептиды, которые были в то время охарактеризованы, представляли собой кристаллические, оптически активные, нейтральные, циклические эфироамиды, состоящие из остатков α-амино- и α-оксикислот. Из мицелия различных штаммов *Fusarium* группа Платтнера (1947) выделила два новых антибактериальных вещества — энниатин А и энниатин В и установила соответственно их формулы: $C_{24}H_{42}N_2O_6$ и $C_{22}H_{38}N_2O_6$. Энниатину В на основании определения величины молекулярного веса и изучения продуктов гидролиза было приписано строение циклотетрадепсипептида I.

Кислотный гидролиз энниатина В приводит к образованию α-*D*-оксиизовалериановой кислоты II и N-метил-*L*-валина III. Щелочной гидролиз не затрагивает амидных групп; при этом образуется соединение IV, которое может быть циклизовано при нагревании в морфолин V.

---

[1] Рене Дюбо; родился в 1901 г. в Сан-Бриссе (Франция); доктор философии.

Его адреналстимулирующая активность оказалась очень низкой, примерно одна тысячная активности АКТГ. Удлинение цепи до 16 единиц (1960) не привело к повышению активности. Однако группа Ли нашла (1960), что пептид, содержащий 19 аминокислотных остатков, имеет активность, равную 30% активности АКТГ. Наконец, группе Гофмана удалось в 1961 г. синтезировать весь β-кортикотропин (23 остатка; мол. вес 3200), активность которого не отличалась от активности природного гормона. В дальнейшем (1962) Гофман предположил, что структурные элементы, необходимые для полной адренокортикотропной активности, находятся в той части молекулы АКТГ, которая охватывает первые 20 остатков аминокислот с N-конца молекулы.

31.32а Каллидин и брадикинин. — В 1937 г. Верле сообщил о пептиде, который образуется при действии фермента калликреина на кровяную плазму и стимулирует гладкую мускулатуру. Этот пептид известен в настоящее время под названием каллидина. В 1949 г. фармаколог Роха-э-Сильва обнаружил другой пептид, брадикинин, имеющий такие же фармакологические свойства, как и каллидин. Брадикинин выделяется из плазматического глобулина под действием яда бразильской змеи *Bothrops jararaca* или кристаллического трипсина. Брадикиноген и каллидиноген идентичны α_2-глобулинам. Название брадикинина (греч. *bradys* — медленный) обязано типу действия пептида на кишечник морской свинки, наиболее чувствительный орган для испытания активности брадикинина (кишечник крысы менее чувствителен). Эллиотт (1960—1961) выделил брадикинин из глобулина сыворотки свиньи, обработанного трипсином, применив противоточное распределение, хроматографию и электрофорез на бумаге. Из определения аминокислотного состава и из расщепления по Эдману выведена структура октапептида I:

арг—про—про—гли—фен—сер—фен—арг

I

Однако соединение I, синтезированное в двух лабораториях, показало лишь одну сотую фармакологической активности природного нонапептида брадикинина. Из всех полипептидов, синтезированных группой Буассона (1960), только брадикинин II в различных испытаниях был по активности идентичен брадикинину.

арг—про—про—гли—фен—сер—про—фен—арг

II

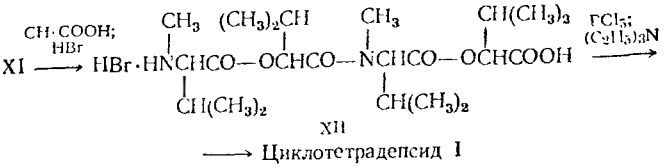
Группа Эллиотта пересмотрела свои доказательства и обнаружила, что один остаток пролина был пропущен.

В 1961 г. Вебстер выделил каллидин из человеческой плазмы после обработки ее калликреином из мочи человека. Верле выделил этот пептид из бычьей плазмы после инкубации с чистым свиным калликреином из подчелюстной железы. В настоящее время каллидин синтезирован Буассона (1962) и Николандесом. Каллидин III — декапептид, отличается от брадикинина только наличием дополнительного N-концевого лизина:

лиз—арг—про—про—гли—фен—сер—про—фен—арг

III

Фоглер (1962) показал, что в синтетическом неактивном нонапептиде аминокислотная последовательность обратна последовательности брадикинина.



Конденсацией *n*-нитрокарбобензокси-N-метил-*L*-валина VI с *трет*-бутиловым эфиром α-D-изовалериановой кислоты VII методом смешанных ангидридов был получен с выходом 80% эфир VIII. Часть этого эфира для удаления *трет*-бутильной группы кипятили с *n*-толуолсульфокислотой в бензоле, другую часть гидрировали для удаления защиты аминогруппы до соединения X. Амидная связь между соединениями IX и X была образована при помощи хлорангидридного метода при —30 °С. Выход амида XI составлял 90%. После удаления N- и O-защитных групп депсипептид XII циклизовали хлорангидридным методом в бензоле. Выход циклотетрадепсипептида I составляет 60%.

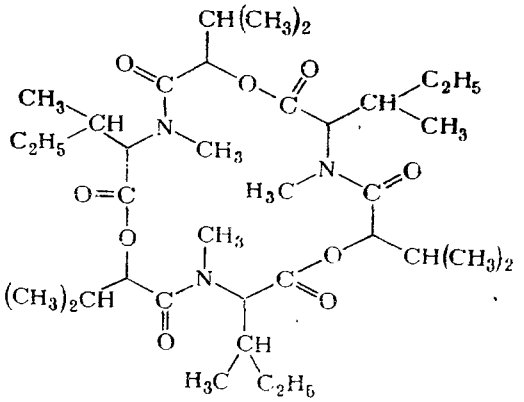
Структура синтетического продукта была подтверждена определением молекулярного веса (тремя методами), ИК-спектрами и характеристикой различных продуктов расщепления и их производных, которые оказались идентичны полученным из энниатина В. Однако соединение I отличалось от природного энниатина В физическими свойствами и не проявляло активности против *Mycobacterium phlei* в концентрациях до 150 γ/*мл*, в то время как энниатин В активен при концентрации 3 γ/*мл*

Новое определение молекулярного веса энниатинов А и В (группа Платтнера, 1963) дало следующие значения (в метиловом спирте, этилацетате и хлористом метилене соответственно):

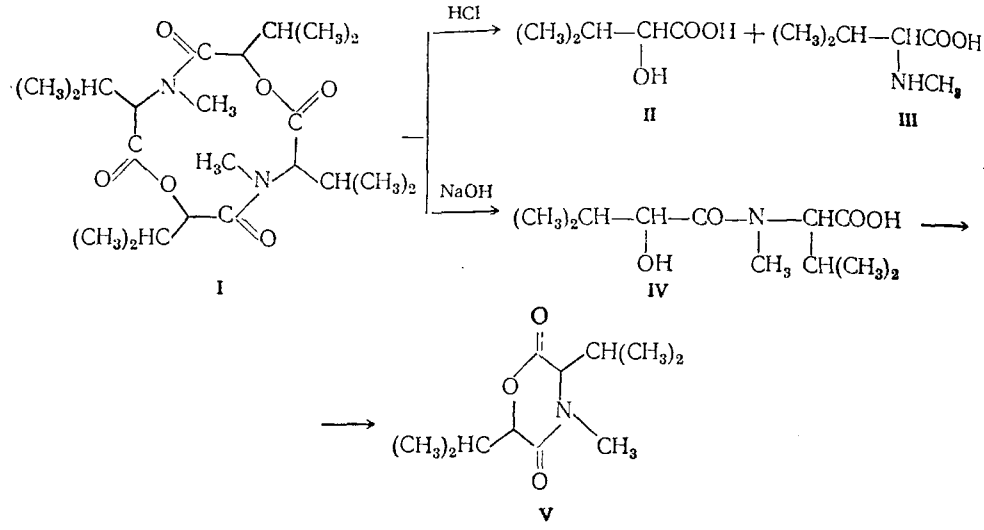
Энниатин А	609;	666	649
Энниатин В	594;	656;	600

Эти результаты и полученные Шемякиным (1962) синтетические данные опровергают предложенную ранее структуру I энниатина В.

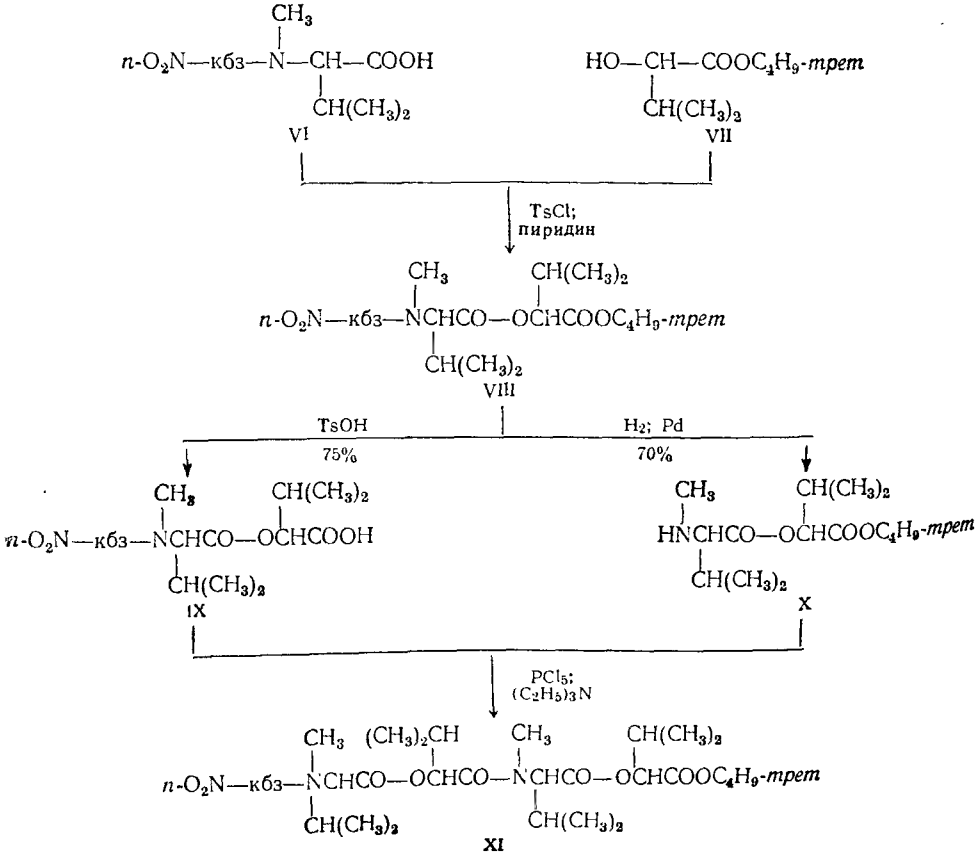
Швейцарские химики синтезировали соответствующие циклогексадепсипептиды рассчитанного молекулярного веса: 639 (энниатин В) и 682 (энниатин А) и установили, что эти вещества соответствуют природным продуктам. Приблизительно в это же время (1963) независимо от швейцарских авторов советские химики также осуществили синтез энниатинов А и В.



энниатин А



Кук и сотрудники (1947) выделили из различных штаммов *Fusarium* пять родственных антибиотиков, один из которых, латеритиин I, имел свойства энниатина A, но давал продукты гидролиза, характерные для энниатина B. Латеритиину I была приписана брутто-формула $C_{26}H_{46}N_2O_7$. Так как эти сведения делали сомнительной формулу I для энниатина B, то Шемякин с сотрудниками (1962) осуществили следующий синтез циклотетрадепсипептида I:

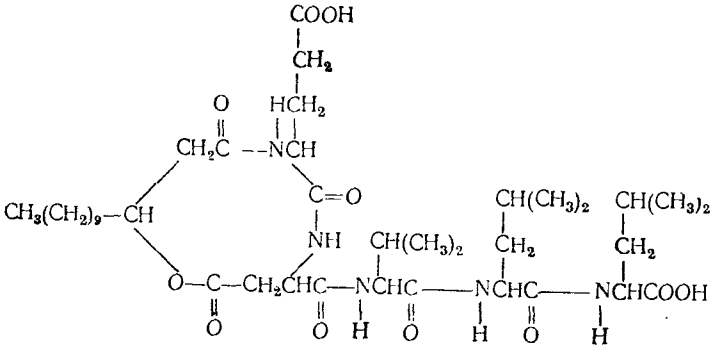


В этом же году Шемякин с сотрудниками осуществили синтез валиномицина и таким образом окончательно доказали, что он является симметрично построенным циклододекадепсипептидом, состоящим из трех фрагментов, каждый из которых включает в себя последовательно соединенные остатки *D*-валина, *L*-молочной кислоты, *L*-валина и *D*-α-оксиизовалериановой кислоты. — *Прим. ред.*]*

Серратамолид, выделенный из культуры *Serratia*, охарактеризован Вассерманом (1961) как депсипептид нового типа, в котором безазотным компонентом является остаток β-оксикислоты. Экстрагированный хлористым метиленом из культуральной жидкости, этот продукт кристаллизуется из этилового спирта в виде небольших белых игл (т. пл. 160 °С; $[\alpha]_D = +4{,}8°$).

При кислотном гидролизе этого депсипептида образуются *L*-серин и *D*-3-оксидекановая кислота, при щелочном гидролизе — 3-оксидеканоил-N-серин. В связи с тем, что из депсипептида получается дитритильное производное, предпочтение было отдано структуре, имеющей две первичные гидроксильные группы. После превращения диола в дибромпроизводное (через димезилат и LiBr), восстановления и последующего кислотного гидролиза была выделена единственная аминокислота, ею оказался аланин, что опять-таки подтверждает правильность структуры, приписанной серратамолиду*.

Эсперин — антибиотик, продуцируемый различными штаммами *Bacillus mesentericus*, активен против *Myobacterium tuberculosis*. Ито и Агава выделили это соединение (1951) и установили его строение (1959):

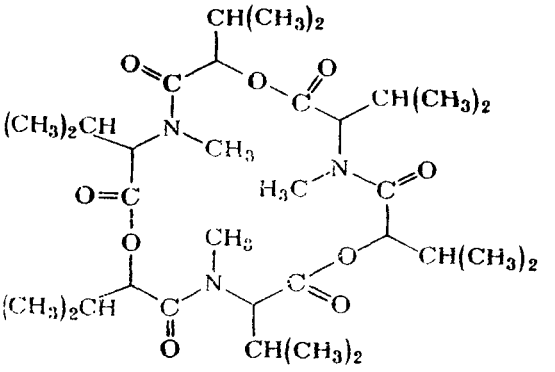


эсперин

Как и в случае серратамолида, безазотным компонентом является β-оксикислота. Соединение атипично — оно содержит две кислотные группы.

При гидролизе образуются *L*-аспарагиновая кислота, *L*-глутаминовая кислота, *L*-валин и *D*-лейцин. Обработка щелочью приводит к раскрытию лактонного цикла с образованием с высоким выходом кристаллической натриевой соли эсперионовой кислоты. Рассел показал (1962), что споридесмолид I, кристаллический депсипептид, выделенный из культуры плесени *Phitomyces chartarum* (синоним — *Sporidesmium bakeri*), содержит два остатка *L*-α-окси-β-метилмасляной кислоты и по

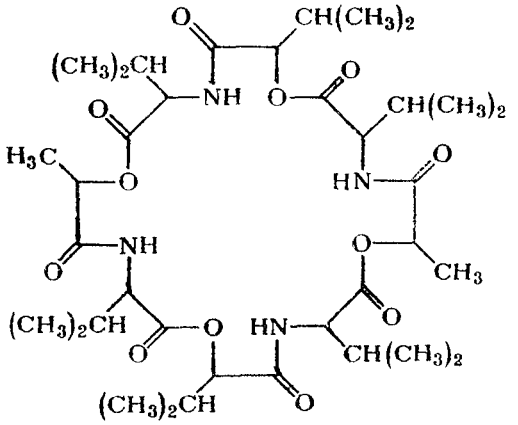
* Полный синтез серратамолида, окончательно подтвердивший его строение был осуществлен в 1963 г. Шемякиным с сотрудниками. — *Прим. ред.*



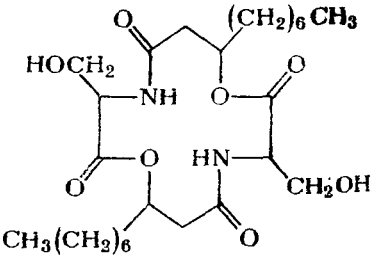
энниатин B

Другие эннатины, а также недавно открытые циклодепсипептиды с высокой антибиотической активностью, найденные в культурах *Streptomyces* (Брокманн, 1955—1957), принадлежат к большой группе нейтральных соединений, состоящих из остатков α-оксикислот и одной или нескольких аминокислот. *D*-α-Оксиизовалериановая кислота является единственной оксикислотной компонентой циклодепсипептидов, за исключением валиномицина, который содержит, кроме этой кислоты, еще остаток *L*-молочной кислоты. Циклодепсипептиды содержат остатки таких аминокислот — *D*- и *L*-валина, N-метил-*L*-валина, N-метил-*L*-лейцина и N-метил-*L*-изолейцина.

По предположению Брокманна (1957) валиномицин является циклооктадепсипептидом, содержащим по два остатка *D*-валина, *L*-валина, *L*-молочной и α-*D*-оксиизовалериановой кислот. Этому антибиотику им была приписана следующая симметричная структура:



валиномицин

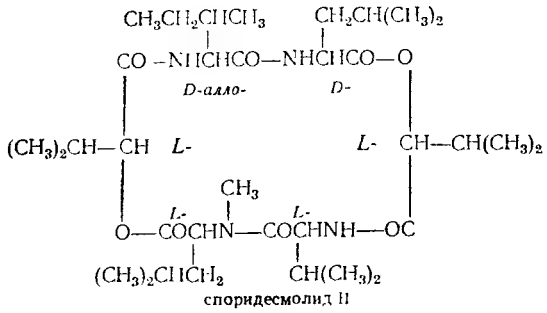


серратамолид

Однако последовательность составляющих остатков строго не доказана.

*[В 1963г. Шемякин, на основании определения молекулярного веса валиномицина термоэлектрическим методом, и одновременно Брокманн, определивший молекулярный вес валиномицина седиментационным методом, показали, что этот антибиотик является циклододекадепсипептидом.

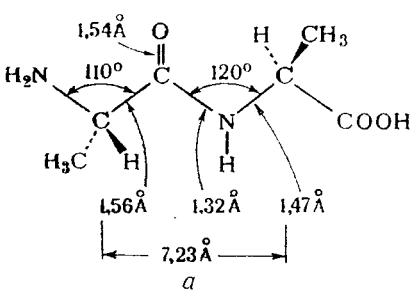
ся *D*-аллоизолейцином, и подтвердили эту структуру полным синтезом споридесмолида II*:



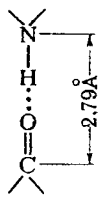
споридесмолид II

31.34 Конформация. — В 1951 г. Полинг и Кори[1] предложили конформацию полипептидной цепи, в частности фибриллярных белков. Эта конформация в настоящее время подтверждена множеством доказательств. Основанием гипотезы Полинга и Кори были точные рентгеноструктурные определения межатомных расстояний в простых пептидах, такие, как *L*-аланил-*L*-аланин, данные для которого представлены на диаграмме *а*. Вследствие резонанса пептидных групп связь C—N укорочена, а связь C=O удлинена, амидные группы лежат в одной плоскости в *транс*-положении.

Водородная связь является важным фактором, определяющим конформационную устойчивость. Данные рентгеноструктурного анализа говорят о том, что в кристаллах аминокислот, пептидов и белков атом водорода, связанный с азотом во всех без исключения случаях, вовлечен в образование N—H···O=C водородной связи (диаграмма *б*). Почти во всех случаях расстояние между атомами азота и кислорода равно 2,79±0,12 Å. Образование водородной связи приводит к почти линейному расположению связанных систем.



а



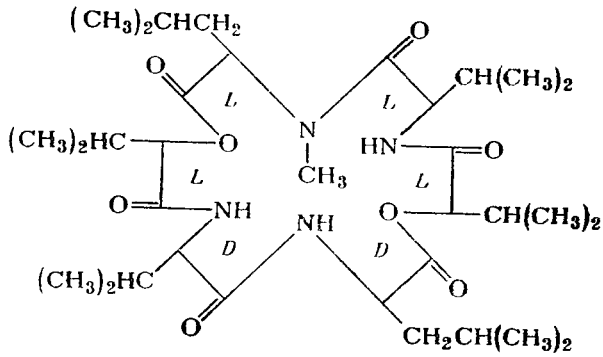
б

Конформацией, лучше всего удовлетворяющей всем необходимым требованиям, является α-спираль (рис. 24). Остальные пять форм спирали также были обнаружены, но они не обладают стабильностью α-формы. Так как чертеж или фотография не дают четкого представления, ниже приводится приближенная спираль, сделанная из моделей

* В 1964 г. Шемякин с сотрудниками осуществили полный синтез еще трех природных циклодепсипептидов — споридесмолида III, споридесмолида IV и ангалида, которые были выделены Расселом (1963) из продуктов метаболизма различных видов. — *Прим. ред.*

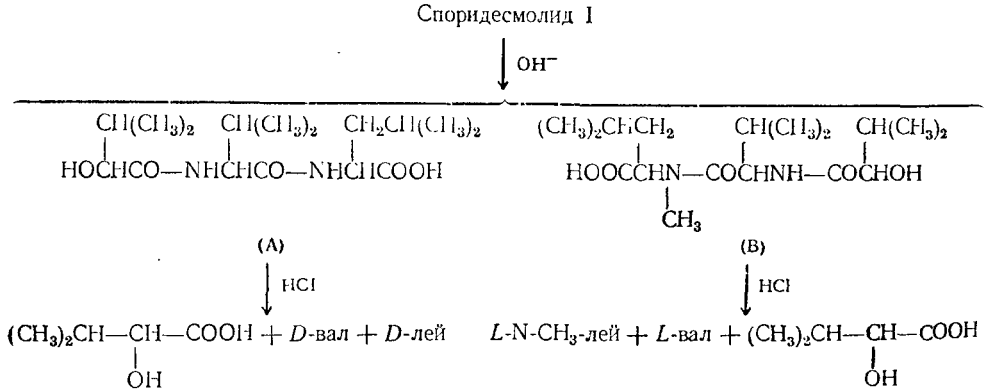
[1] Роберт Кори; родился в 1897 г. в Спрингфилде (США); доктор философии Корнеллского университета (ученик Денниса).

одному остатку *D*-валина, *L*-валина, *D*-лейцина и *L*-N-метиллейцина, которые выделяются при жестком кислотном гидролизе.



споридесмолид I

Щелочной гидролиз протекает легко, при этом поглощается 2 *моль* щелочи и образуются споридесмоловые кислоты A и B, охарактеризованные далее кислотным гидролизом:



Правильность структуры кислоты A подтверждается тем, что она не содержит свободных аминогрупп, устойчива к щелочам и при ее частичном кислотном гидролизе отщепляется лейцин, а не валин. Кислота B не содержит свободных аминогрупп, устойчива к щелочи, и при ее частичном кислотном гидролизе образуется N-метиллейцин.

Споридесмолид I отличается от других известных депсипептидов тем, что содержит два структурно и стереохимически различных дипептида.

Шемякин с сотрудниками осуществили синтез споридесмолида I и подтвердили правильность предложенной для него структуры (1962).

Рассел с сотрудниками нашли (1960), что один из штаммов *Sporidesmium bakeri* продуцирует, кроме споридесмолида I, соединение, названное споридесмолидом II, отличающееся от споридесмолида I тем, что вместо остатка *D*-валина содержит остаток *D*-изолейцина. Советские исследователи показали (1959), что эта аминокислота являет-

Этот белок состоит из 153 аминокислотных остатков и содержит в качестве простетической группы гем. Проведено сравнение дифракционных картин кристаллического миоглобина до и после введения тяжелого атома путем взаимодействия миоглобина с *п*-хлормеркурбензолсульфокислотой или ртутьдиаммином или обоими реагентами. Кендрью с сотрудниками удалось, имея разрешение 6Å, проследить полипептидную цепь и локализовать положение гема на карте электронной плотности. На рис. 25 показана модель белка (25×35×45 Å), в которой полипептидная цепь расположена в высшей степени нерегулярном и сложном порядке (диск вверху — место гема; в настоящее время известно, что он находится на стороне, противоположной той, что указана на рисунке).

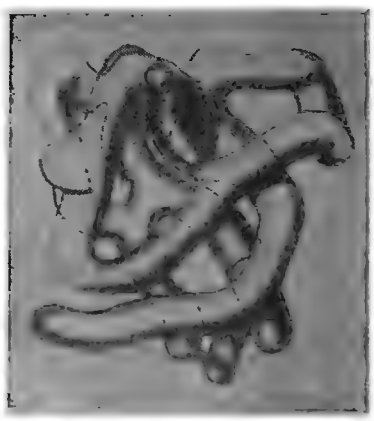
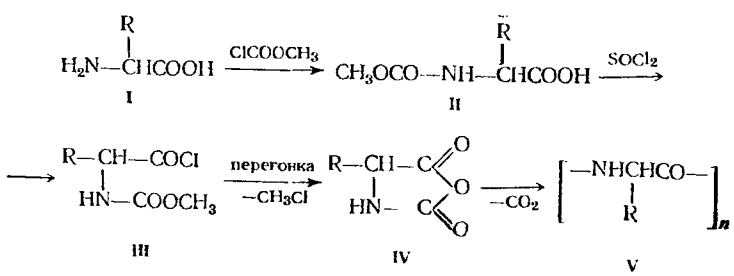


Рис. 25.

Предположение о том, что 70% цепи находится в спиральной конформации, подтверждается результатами, полученными методом дейтерообмена. Скоулоди (1959) обнаружила при рассмотрении двухмерной проекции Фурье единичной ячейки миоглобина тюленя, что, несмотря на совершенно различный аминокислотный состав, миоглобины тюленя и спермы кита имеют чрезвычайную сходную третичную структуру. Перутц (1960) на основании трехмерного анализа гемоглобина пришел к заключению, что каждая из четырех субъединиц этой молекулы структурно сходна с миоглобином. При анализе миоглобина с разрешением в 2 Å (этого еще недостаточно для атомного разрешения) группа Кендрью (1961) получила возможность сделать некоторые выводы о последовательности части аминокислот в миоглобине.

31.35 Полиаминокислоты. — Данный раздел посвящен главным образом синтетическим полипептидам, полученным полимеризацией производных отдельных аминокислот (гомополимеры) или в некоторых случаях двух или более компонентов. Эфиры глицина и аланина были полимеризованы, но в настоящее время предпочитают использовать в качестве мономеров N-карбоксиангидриды, известные также как ангидриды Лейкса IV. Лейкс (1906) получил соединения этого типа взаимодействием аминокислоты I с метиловым эфиром хлоругольной кислоты. При этом образуется N-карбметоксиаминокислота II, из которой после превращения в хлорангидрид III при перегонке в вакууме образуется N-карбоксиангидрид IV и элиминируется молекула хлористого метила:



Дрейдинга, в которых связи атома азота уплощены для лучшего понимания почти линейности связи N—H···O=C и *транс*-расположения амидных групп (цилиндр, имеет диаметр 7,5 *см*). *L*-Пептидная спираль закручена вниз налево (N-конец — наверху), *D*-пептидная — направо. Полный оборот спирали включает 3,67 аминокислотных остатка. Группа C=O направлена вниз и связана с группой N—H, направленной вверх. Следует отметить, что при образовании связей возникает ряд кольцевых хелатных структур. Так, водородные связи между $CO_{(1)}$ и $NH_{(3)}$, между $CO_{(2)}$ и $NH_{(4)}$ замыкают двенадцатичленное кольцо, в котором все связи, кроме двух, ковалентны. То, что спирализованные белки обладают необычно высоким значением оптического вращения, может быть приписано хелатным кольцевым структурам. Денатурация, при которой нарушаются спиральная конформация и хелатные кольца, сопровождается существенным уменьшением вращения. Беспорядочно свернутая цепь имеет очень малое оптическое вращение, характерное для составляющих данный белок аминокислот. Соотношение между нативным белком и его денатурированной формой аналогично соотношению между цистином и цистеином (см. 31.3).

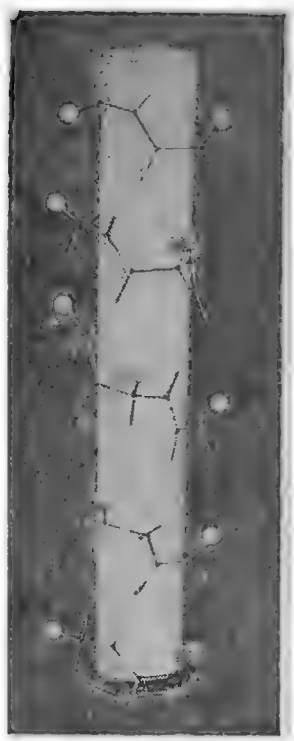


Рис. 24.

Для фибриллярных белков характерна спиральная структура с периодом идентичности примерно 7Å (фиброин). Белки со складчатой структурой (кератин) состоят, по-видимому, из вытянутых цепей, связанных друг с другом межмолекулярными водородными связями. Глобулярные белки часто содержат участки, в которых остатки аминокислот частично входят в спиральную конформацию и частично — в неспирализованные сегменты. Измерение содержания спиральных участков на основании изменения вращательной способности при денатурации было применено впервые для полиаминокислот (см. 31.35) и позднее перенесено на белки. Второй метод основан на скорости изотопного обмена вторичного амидного водорода на дейтерий. Обмен в спирализованной части молекулы идет медленнее, чем в беспорядочно свернутых сегментах (Блу[1], 1953—1961; Линдерштрем-Ланг, 1955).

Линдерштрем-Ланг подразделил (1952) изучение структуры белков на три уровня: можно изучать первичную структуру — последовательность аминокислот; вторичную структуру — конформацию и третичную структуру — характер расположения отдельных участков цепи, дающий пространственную картину, которая присуща глобулярным белкам. Дисульфидные связи играют основную роль в поддержании третичной структуры. Техника эксперимента может быть иллюстрирована работами Кендрью[2] по изучению миоглобина спермы кита (1958—1960).

[1] Е. Блу; родился в 1919 г. в Нью-Йорке (США); доктор философии Колумбийского университета (ученик Элдерфилда).

[2] Джон Кендрью; родился в 1917 г. в Оксфорде (Англия); доктор философии Кембриджского университета; лауреат Нобелевской премии 1962 г.

название ферментов или энзимов (греч. en — в, zyme — дрожжи). Специфические катализаторы, ферменты, всегда имеют в названии суффикс *аза*.

Самнер[1] (1926) впервые выделил чистый кристаллический фермент и назвал его уреазой вследствие специфичности его к мочевине как субстрату. Уреаза катализирует гидролиз мочевины до двуокиси углерода и аммиака. В настоящее время в чистом или почти чистом виде известны сотни ферментов. Все они — белки, некоторые содержат также небелковые простетические группы, необходимые для действия ферментов.

Гидролазы состоят исключительно из белков, они катализируют гидролиз белков, гликозидов, глицеридов (липазы), эфиров (эстеразы) и фосфатов. Ферменты, катализирующие окислительно-восстановительные реакции, содержат простетические группы.

31.37 Протеолитические ферменты. — Важнейшими ферментами пищеварительного тракта являются пепсин (в желудочном соке), трипсин, химотрипсин и карбоксипептидаза (в поджелудочной железе). Обычно они секретируются в виде неактивных предшественников (зимогенов).

Предшественники (зимогены) — пепсиноген, трипсиноген и химотрипсиноген получены в чистом виде. Активация заключается в удалении небольшого пептидного фрагмента и катализируется либо активной формой самого фермента, либо энтерокиназой, другим ферментом, имеющимся в пищеварительном тракте. При превращении трипсиногена в трипсин с N-конца белка отщепляются гексапептид вал — (асп)$_4$ — лиз и N-концевой аминокислотой становится изолейцин (Нейрат[2], 1955). Активация других зимогенов более сложна. Ранние работы Бергманна (1937) на простейших модельных пептидах показали, что ферменты избирательно расщепляют определенно пептидные связи. Пепсин, трипсин и химотрипсин известны как эндопептидазы, так как они расщепляют пептидные связи, расположенные внутри молекулы. Пепсин расщепляет амидные связи, образованные аминогруппами фенилаланина или тирозина; химотрипсин расщепляет связи, образованные карбоксильными группами этих ароматических аминокислот. Трипсин расщепляет амидные связи, образованные карбоксильными группами основных аминокислот (лиз, арг). Эти протеолитические ферменты расщепляют также эфиры аналогичной структуры. Во всех случаях затрагиваются только пептиды, образованные *L*-аминокислотами. Предположение Михаэлиса (1913), что реакции, катализируемые ферментами, проходят через стадию образования промежуточного фермент-субстратного комплекса, были подтверждены всеми последующими работами. С большой очевидностью показано, что каталитическая активность определяется небольшим участком фермента, так называемым его активным центром.

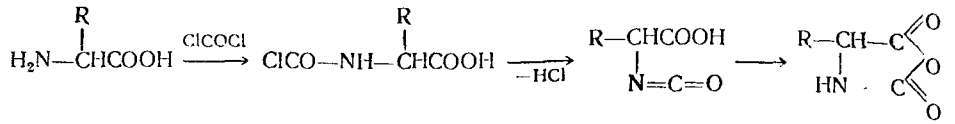
Изучение токсических свойств фосфорорганических отравляющих веществ, которые блокируют ферменты, привело к использованию этих соединений для изучения активных центров ферментов.

---

[1] Джеймс Самнер (1887—1955); родился в Кантоне (штат Массачусетс, США); доктор философии Гарвардского университета (ученик Фиске); работал в Нью-Йоркском сельскохозяйственном колледже и Корнеллском университете; лауреат Нобелевской премии 1946 г.

[2] Ганс Нейрат; родился в 1909 г. в Вене; доктор философии Венского университета (ученик Паули).

По более новой методике (Фукс, 1922) для получения N-карбоксиангидридов аминокислоту обрабатывают фосгеном в толуоле или диоксане:



Лейхс заметил, что ангидриды при действии следов воды теряют двуокись углерода и образуют полимеры. Но это наблюдение не привлекало внимание до тех пор, пока Качальский[1] и другие химики не начали вести широкие исследования в этом направлении. Высокомолекулярные поли-α-аминокислоты были синтезированы из N-карбоксиангидридов почти всех природных аминокислот. Получен также ряд сополимеров, в которых примесные аминокислоты беспорядочно распределены по длине полипептидной цепи.

Исследования Доти[2] и Блу показали, что в зависимости от условий, синтетические полипептиды находятся в растворе либо в виде α-спирали, либо в виде беспорядочно свернутых цепочек (клубков).

Обе эти формы легко различимы по характерным значениям оптического вращения. Как и в случае нативных и денатурированных белков, беспорядочно ориентированные синтетические полипептиды имеют очень малое вращение, в то время как спирализованные полипептиды обладают большой вращательной способностью. Различие между спиральной конформацией и клубком особенно заметно при рассмотрении кривых дисперсии оптического вращения в далекой ультрафиолетовой области. Блу (1961) сообщил о вращении, измеряемом десятками тысяч градусов. Для этой цели был успешно применен новый прибор для определения спектров кругового дихроизма (Руссель—Улаф, 1961).

Описана одна единственная природная полиаминокислота. Полипептид (мол. вес 50 000), обнаруженный в капсулах *Bacillus anthraces, B. licheniformis* и *B. subtilis,* является исключительно поли-*D*-глутаминовой кислотой. Необычность этого соединения заключается в стереохимической специфичности и в том, что остатки глутаминовой кислоты соединены γ-пептидной связью (Ковач и Брукнер, 1951—1953). Возможно, что вирулентность этих бацилл связана с тем, что протеолитические ферменты не способны расщеплять эти полипептиды. Синтетическая поли-γ-*D*-глутаминовая кислота идентична по свойствам природному соединению (Брукнер, 1955).

ФЕРМЕНТЫ

31.36 Открытие. — В 1897 г. Бюхнер[3] сумел приготовить бесклеточный экстракт дрожжей*, способный превращать глюкозу в этиловый спирт и углекислый газ. Катализаторы такого рода получили

---

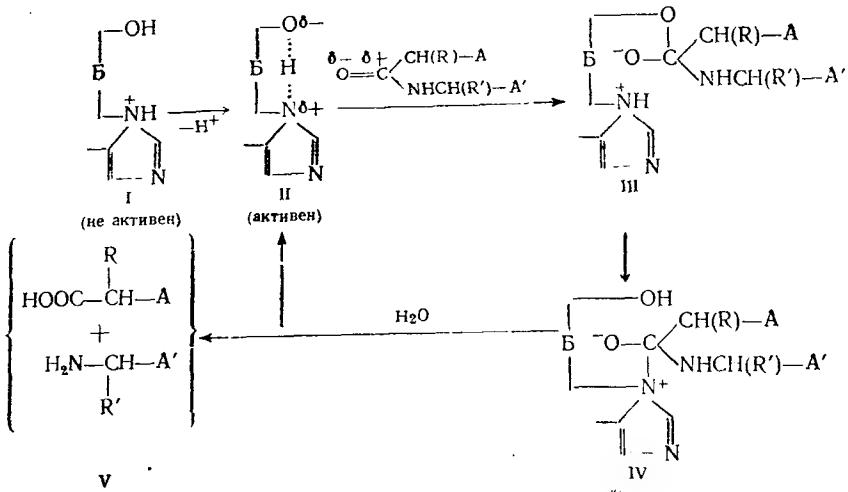
* Опыты, доказавшие, что брожение может идти и без живых организмов, были проведены в 1871 г. в России М. М. Манассеиной и впоследствии развиты и подтверждены Бюхнером. — *Прим. ред.*

[1] Эфраим Качальский; родился в 1916 г. в Бельске (Россия); доктор философии Иерусалимского университета (ученик Френкеля).

[2] Пауль Доти; родился в 1920 г. в Чарльстоне (США); доктор философии колумбийского университета (ученик Дж. Мейера).

[3] Эдуард Бюхнер (1860—1917); родился в Мюнхене (Германия); доктор философии Мюнхенского университета (ученик Курциуса); лауреат Нобелевской премии 1907 г.

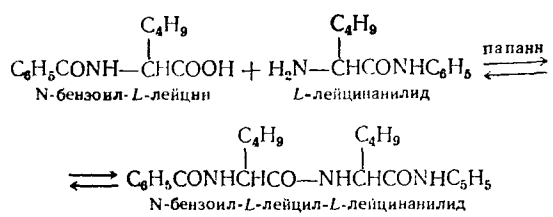
ацильного производного IV до пептида V, причем регенерируется активированный комплекс II:



(A, A′ и Б—остатки пептидных цепей)

Активность папаина скорее обусловлена остатком цистеина, чем гистидина (Смит, 1954—1958). Для максимальной протеолитической активности чистый (кристаллический) фермент должен быть активирован природным активатором (вероятно, глутатионом) или цистеином, H_2S, HCN и т. д.

Бергманн и Френкель-Конрат показали (1937), что папаин катализирует не только расщепление, но и синтез пептидной связи:

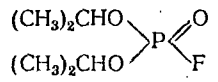


В данном случае так же, как и в других известных примерах синтеза пептидов, под влиянием ферментов успех синтеза обусловлен тем, что образующиеся пептиды менее растворимы, чем исходные вещества, и выделяются из реакционной смеси, смещая равновесие. Обычно равновесие сдвинуто в сторону гидролиза (~99%). Для образования пептидной связи требуется 2—4 *ккал/моль*. Были предложены различные пути для объяснения энергетически невыгодного направления реакции.

Однако основным возражением против того, что протеиназы могут также осуществлять синтез пептидов, являлось то, что эти ферменты, очевидно, не могут контролировать аминокислотную последовательность в синтезирующихся пептидах.

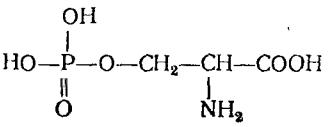
31.38 Структурные единицы простетических групп. — Пиримидиновое кольцо как таковое встречается в простетических группах ряда ферментов, но чаще оно связано с другим гетероциклическим

Обычным реагентом является диизопропилфторфосфат (ДПФ)



ДПФ

который может быть получен с радиоактивным фосфором ^{32}P. ДПФ отравляет эстеразы и протеолитические ферменты, связываясь с активным центром или участками, расположенными около него; он реагирует с одним молем трипсина с выделением HF и образованием неактивного диизопропилфосфотрипсина (Боллс[1], 1952). Кислотный гидролиз фермента, обработанного диизопропилфторфосфатом, во всех случаях приводит к фосфосерину:



Расщепление модифицированного химотрипсина и выделение пептидов, содержащих фосфосерин, показало, что последовательности асп—сер — гли — глу — ала — вал и гли — асп — сер — гли — гли — про—лей входят в состав активного центра. Последовательность гли—асп—сер—гли имеется в трипсине и в химотрипсине.

Трипсин и химотрипсин, очевидно, имеют второй активный центр, содержащий гистидин. Второй участок удален от первого, но на спиральной цепочке они сближены. Установление активной роли гистидина основывалось частично на изменении скорости ферментативной реакции в зависимости от pH, что соответствовало предположению о стратегическом расположении слабоосновного остатка, имеющего характер гистидина. Даже сам имидазол также катализирует гидролиз простейших сложных эфиров (Брюис[2] и Шмир 1955—1957; Бендер, 1957). То, что фермент в 10^5 раз эффективнее, чем имидазол, имеет аналогию в модельных опытах по мутаротации глюкозы — реакции, катализируемой кислотами и основаниями. α-Оксипиридин, содержащий кислотный и основной центры (оба относительно слабые), более эффективен как катализатор, чем смесь пиридина и фенола (Свайн, 1952). И в α-оксипиридине, и в протеолитических ферментах бифункциональность повышает каталитическую активность, поскольку протоны могут быть одновременно поданы и отщеплены в сопряженной реакции. Механизм действия, предложенный Нейратом (1957) для химотрипсина, сводится к следующему. При взаимодействии гидроксильной группы серина с имидазольным кольцом гистидина отщепляется протон и образуется активированный комплекс II, имеющий электрофильный и неуклеофильный центры.

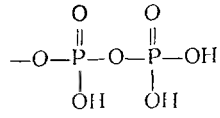
При реакции с пептидной карбонильной группой белка (показано на стрелке) получается О-ацильное производное III, которое быстро перегруппировывается в N-ацильное производное IV. Стадией, определяющей скорость реакции (первого порядка), является гидролиз

---

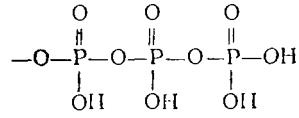
[1] Арнольд Кент Боллс; родился в 1891 г. в Торонто (Канада); доктор философии Колумбийского университета.

[2] Томас С. Брюис; родился в 1925 г. в Лос-Анжелесе (США); доктор философии университета Южной Калифорнии (ученик Караша).

Адениловая кислота содержит одну молекулу фосфорной кислоты, этерифицированную аденозином, и является аденозинмонофосфатом (АМФ). Если вторая молекула фосфорной кислоты конденсируется с первой с образованием пирофосфатной группировки



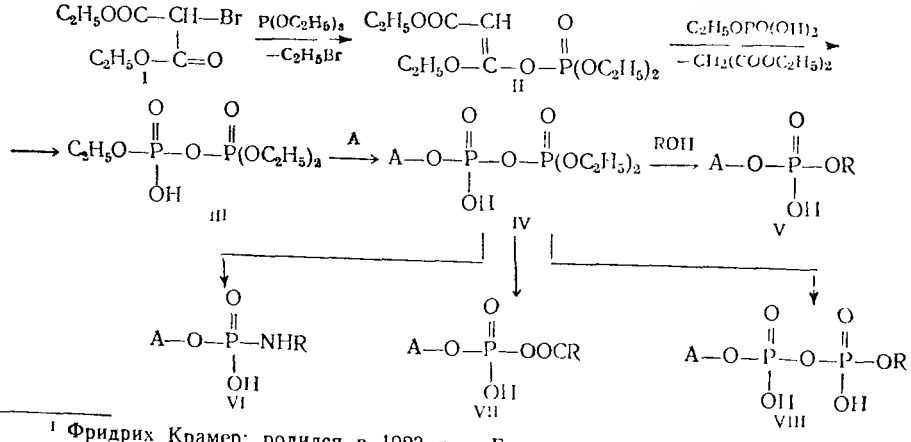
то полученное соединение называется аденозиндифосфорной кислотой (АДФ), если третья молекула, конденсируется и дает группировку



то это соединение называется аденозинтрифосфорной кислотой (АТФ). Аденозин является нуклеозидом, его фосфорные эфиры — нуклеозидмоно-, ди- и трифосфатами.

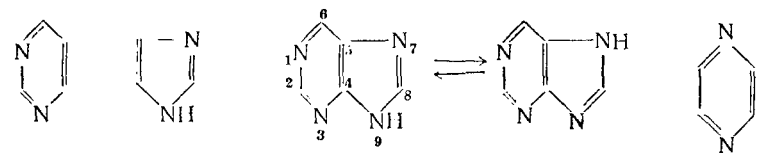
Работы по синтезу нуклеотидов слишком обширны, чтобы можно было дать здесь соответствующий обзор. Изящные методы, разработанные в этой быстро развивающейся области, можно проиллюстрировать тремя примерами. Первый пример — синтез Тодда для кофермента уридиндифосфатглюкозы (см. том I; 8,38); второй — синтез Корана для коэнзима А (см. 31.42); третий пример — синтез Крамера[1] (1958—1961) — метод, который можно широко варьировать.

Первая стадия синтеза Крамера основана на реакции Перкова (1952—1955) и заключается во взаимодействии диэтилового эфира броммалоновой кислоты I с триэтилфосфитом в эфире; образуется α-этокси-β-карбэтоксивинилдиэтилфосфат II. Этот триэфир фосфорной кислоты может переносить диэтилфосфатный остаток на моноэтилфосфат с образованием триэфира III и выделением малонового эфира в качестве единственного дополнительного продукта. Триэфир III в свою очередь реагирует с аденозином (А), давая P^1-диэтил-P^2-(аденозил-5′)-пирофосфат IV, который выделяют в виде устойчивой натриевой соли. Это соединение содержит и может переносить на различные акцепторы активированный остаток аденозин-5′-фосфорной кислоты, что иллюстрируется превращением IV в соединения V—VIII:



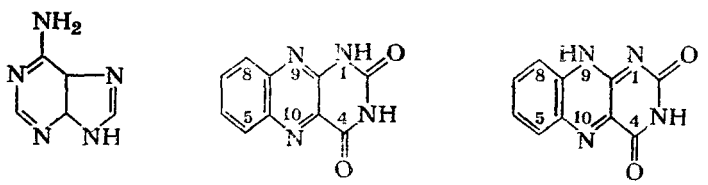
[1] Фридрих Крамер; родился в 1923 г. в Бреслау (ныне Вроцлав); доктор философии Гейдельбергского университета (ученик Фрейденберга).

кольцом. Если второй цикл имидазольный, то структурная единица является пурином:



пиримидин имидазол пурин пиразин

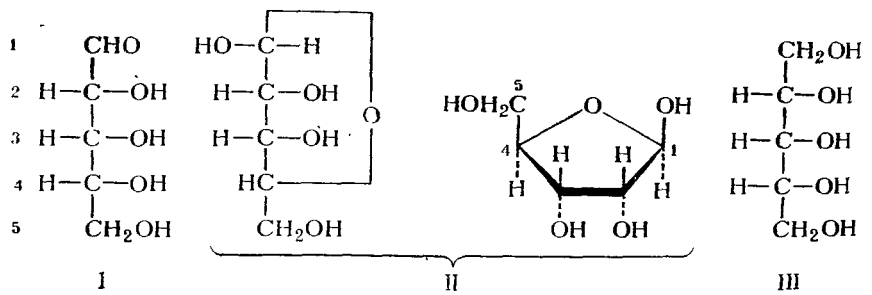
В изоаллоксазине, основной части структуры рибофлавина, восстановленный пиримидиновый цикл соединен с пиразиновым и далее с бензольным. Изоаллоксазиновая структура обладает менее ароматическим характером и вследствие этого менее устойчива, чем аллоксазиновая структура. Но она становится устойчивой, если у центрального атома азота в положении 9 вместо водорода имеется углеродный заместитель. Другим важнейшим компонентом является аденин или 6-аминопурин.



аденин аллоксазин изоаллоксазин

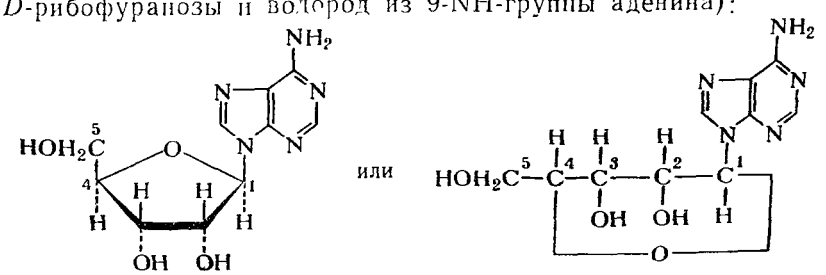
Важнейшим компонентом многих природных продуктов служит *D*-рибоза I, которая связана с пурином в виде β-*D*-рибофуранозы II.

В рибофлавине восстановленный сахар рибит III замещен по положению 1 остатком изоаллоксазина.



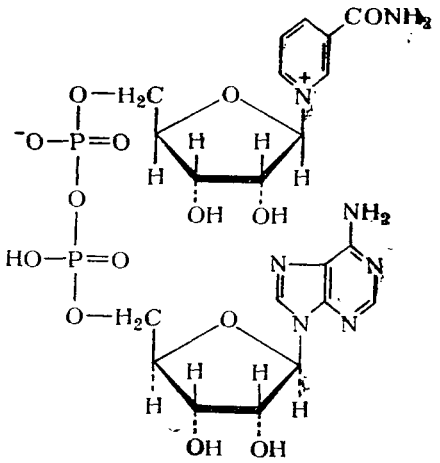
I II III

Формула аденозина может быть выведена путем отщепления элементов воды от β-*D*-рибофуранозы и аденина (гидроксил в положении 1 β-*D*-рибофуранозы и водород из 9-NH-группы аденина):



аденозин

Два пиридиновых нуклеотида, содержащих остаток никотинамида, были в свое время названы коэнзимом I и коэнзимом II. В настоящее время установлена структура этих коферментов. Они получили название дифосфопиридиннуклеотид (ДПН) и трифосфопиридиннуклеотид (ТПН). Сейчас приняты названия никотинамидадениндинуклеотид и никотинамидадениндинуклеотидфосфат, НАД и НАДФ соответственно. Первый из них, коэнзим I (НАД), характерен для дрожжевого фермента. Его открыли Гарден[1] и Юнг в 1904 г. в классической работе по спиртовому брожению. Авторы разделили дрожжевой сок диализом на белковую и небелковую фракции и показали, что ни одна из этих фракций в отдельности не влияет на брожение. Способностью ускорять брожение обладает лишь смесь обеих фракций. При диализе связь между белком и простетической группой нарушается, и разделение фермента на два фрагмента диализом идет легко. Столь же легко эта связь восстанавливается при смешении фракций. Структура НАД была окончательно установлена в 1942 г. в работах Эйлера, Каррера, Шленка и Варбурга. Сложное соединение содержит по 1 *моль* никотинамида и аденина и по 2 *моль* *D*-рибозы и фосфорной кислоты, связанных, как показано на приводимой формуле:



никотинамидадениндинуклеотид (НАД)

НАДФ содержит еще 1 *моль* фосфорной кислоты, связанной с 2′-углеродным атомом рибозы в аденозиновой части молекулы. Каждый из двух коферментов может присоединять два атома водорода с образованием соответствующего дигидропроизводного. Последнее может далее служить донором водорода.

Представителем другой важной группы дегидрогеназ — флавопротеидов является желтый кофермент дрожжей (Варбург[2] и Теорелл[3], 1934). Его хромофорной группой является рибофлавин, сам кофермент представляет собой 5′-фосфат рибофлавина — флавинмононуклеотид:

---

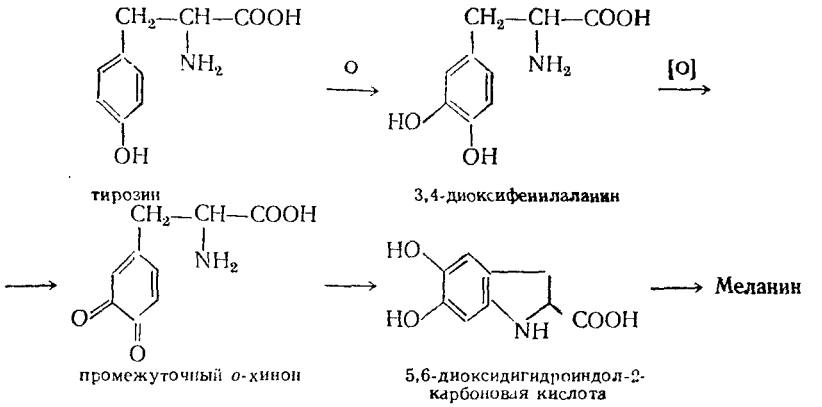
[1] Артур Гарден (1865—1940); работал в Манчестерском университете и Листеровском институте (Лондон); лауреат Нобелевской премии 1929 г.

[2] Отто Варбург; родился в 1883 г. в Фрайбурге (Германия); доктор философии Берлинского и Гейдельбергского университетов; лауреат Нобелевской премии 1931 г.

[3] Гуго Теорелл; родился в 1903 г. в Линкёпинге (Швеция); доктор медицины Стокгольмского университета; лауреат Нобелевской премии 1955 г.

Другим реагентом, пригодным для избирательного фосфорилирования, является трихлорацетонитрил (Крамер, 1961).

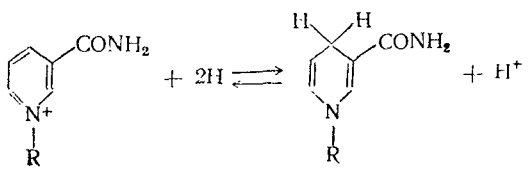
31.39 Окислительные (дыхательные) фермеиты. — Ферменты, осуществляющие окисление путем переноса водорода с субстрата непосредственно к кислороду, известны под названием оксидаз. Одним из ферментов этого типа является тирозиназа, которая катализирует окисление тирозина воздухом в пигмент меланин, коричневый пигмент сетчатки глаза, кожи и волос высших животных (исключая альбиносов). Рапер (1937) идентифицировал три промежуточных продукта окисления тирозина:



Гомогенный препарат тирозиназы (Кертеш, 1957) содержит 0,20% меди, которая, очевидно, действует как простетическая группа. При хроматографировании препарата из грибов было получено вещество с более низким содержанием меди (0,06%) и сильно пониженной активностью (Фриден[1], 1961). Другие ферменты, дегидрогеназы, переносят водород не на кислород, а на акцептор — фермент или кофермент.

Название кофермент (коэнзим) иногда употребляют для протеиноидного фермента, необходимого для активации другого фермента, но часто коферментом называют простетическую группу, без которой белок неактивен. Донорный фермент требует акцепторного фермента со специфическим окислительно-восстановительным потенциалом и не может функционировать с другим акцептором даже в тех случаях, когда простетические группы акцепторов очень близки по строению. Специфическая единица в простетической группе в каждом акцепторном ферменте способна принять два атома водорода. В ряде случаев этой единицей является никотинамидная группа (никотинамид — незаменимый компонент пищи многих животных).

Остаток никотинамида обладает обратимой окислительно-восстановительной функцией:

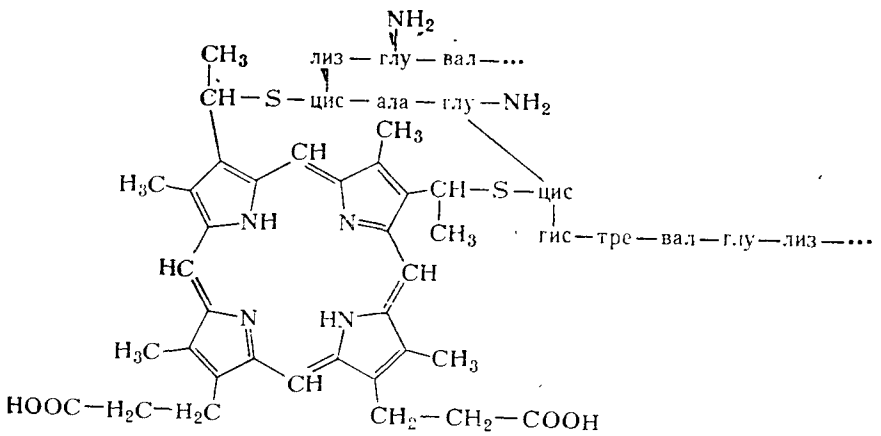


[1] Эрл Фриден; родился в 1921 г. в Норфолке (Штат Небраска, США); доктор философии университета Южной Калифорнии.

Другая группа оксидаз, называемая гемопротеидами, содержит в качестве простетической группы гемин или родственные ему соединения. Гемоглобин, каталаза и пероксидаза содержат в качестве простетической группы гем. В гемоглобине железо находится в восстановленной форме, в каталазе — в окисленной. Цитохром *c* имеет несколько отличную простетическую группу, в которой не содержащий железо порфирин, называемый порфирином *c* (Теорелл), содержит два остатка цистеина, связанных в α-положении с этильными группами, заменяющими винильные группы в порфирине гема. Цитохром *c* служит переносчиком электронов, изменяя валентность железа:

$$Fe^{3+} + e \rightleftharpoons Fe^{2+}$$

Туппи (1954—1955) расщепил цитохром *c* протеолитическими ферментами, отделил гемсодержащие пептиды и затем установил последовательность аминокислот. Последовательность аминокислот в гемсодержащей части показана ниже:



гемопептид из *порфирина c*

В живой клетке перенос водорода с субстрата на молекулярный кислород протекает через серию связанных окислительно-восстановительных реакций, включающих участие ферментов различных типов, обладающих последовательно изменяющимся окислительно-восстановительным потенциалом, так что окислительная способность кислорода используется в серии последовательных реакций. Это могут быть следующие стадии:

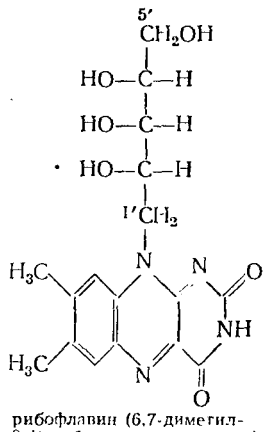
$$\text{Субстрат-}H_2 + \text{НАД-белок} \longrightarrow \text{Субстрат} + H_2\text{-НАД-белок}$$

$$H_2\text{-НАД-белок} + \text{Желтый фермент} \longrightarrow \text{НАД-белок} + \text{Лейкооснование желтого фермента}$$

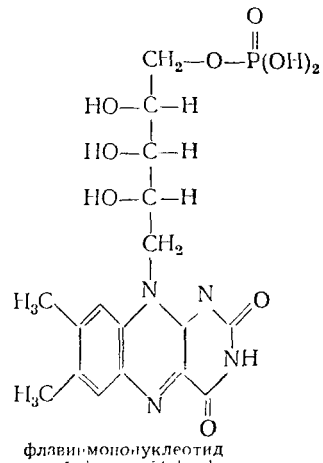
$$\text{Лейкооснование желтого фермента} + \text{Цитохром} \longrightarrow \text{Желтый фермент} + \text{Цитохром-}H_2$$

$$\text{Цитохром-}H_2 + {}^1/_2O_2 \longrightarrow \text{Цитохром} + H_2O$$

Общее представление об энергетических соотношениях дает следующая схема, в которой приведены примерные значения E_0 (окислительно-



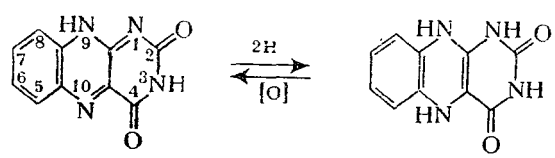
рибофлавин (6,7-диметил-9 *D*-рибитилизоаллоксазин)



флавинмононуклеотид (рибофлавин 5′ фосфорная кислота)

Комбинация синтетического флавинмононуклеотида со специфическим белком желтого фермента дает активный флавопротеид (Кун, Каррер).

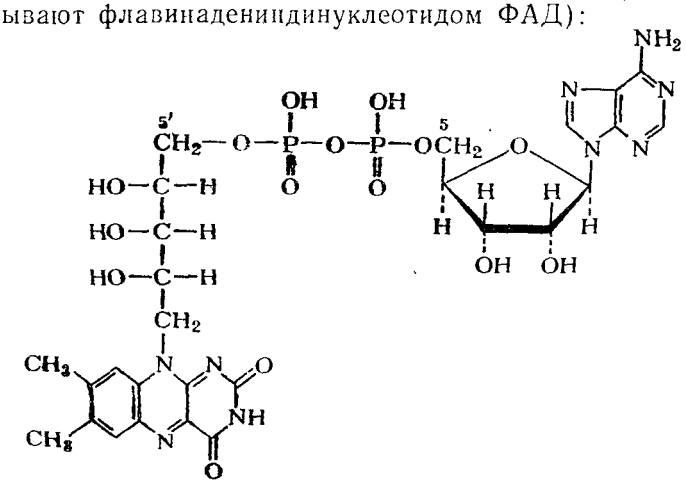
Рибофлавин содержит изоаллоксазиновый цикл — группировку, способную к окислительно-восстановительным превращениям. При его восстановлении идет 1—4 присоединение водорода к сопряженной системе:



изоаллоксазин (флавин, желтого цвета)

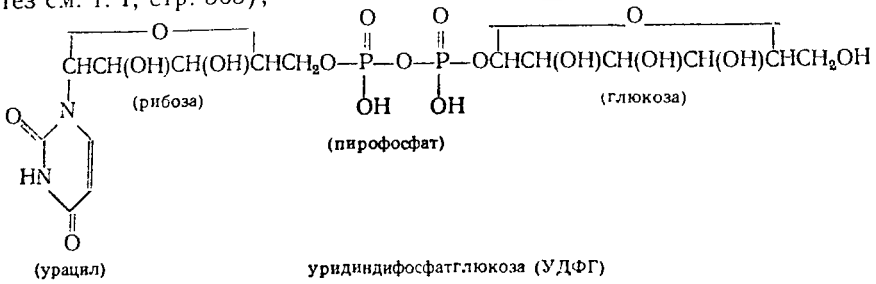
лейкосоединение (бесцветное)

Ряд других флавопротеидов построен аналогично. В одном из них простетической группой является рибофлавинаденинди нуклеотид, в котором рибофлавин связан через 5′-положение пирофосфатной группой с 5-положением аденозина (по современной номенклатуре это динуклеотид называют флавинаденинди нуклеотидом ФАД):



флавинаденинди нуклеотид (ФАД)

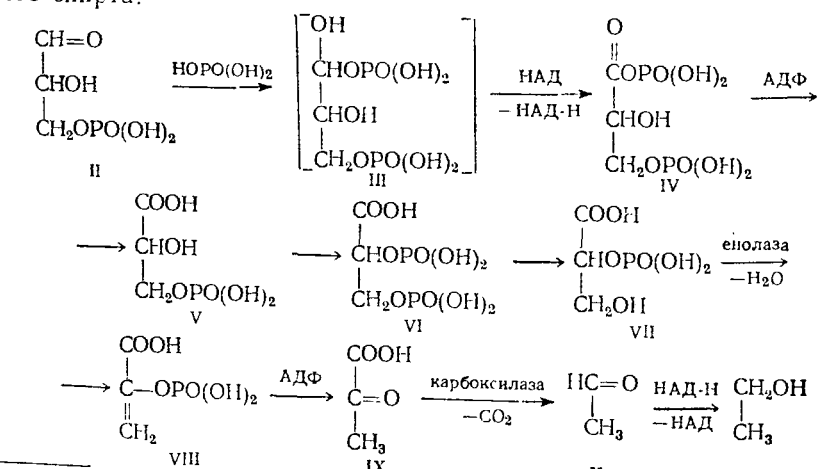
сбраживается значительно медленнее, чем глюкоза и маннозa. Лелуар[1] (1950) доказал, что для превращения галактозы требуется предварительная эпимеризация у C_4 (переход в глюкозу). Он выделил фермент, ответственный за этот переход, и назвал соответствующий кофермент когалактовальденазой. Это название неточно, так как инверсия, по-видимому, включает окислительную и восстановительную стадии. Современное название этого кофермента — уридиндифосфатглюкоза (УДФГ; синтез см. т. I; стр. 363);



Для прохождения реакции УДФГ ⟶ УДФГал требуется кофактор НАД.

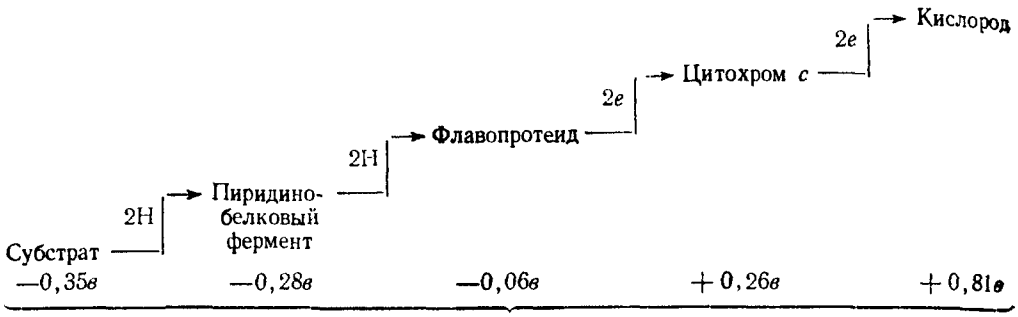
Следующая стадия брожения идет через глицеральдегид-3-фосфат II, в который под действием изомеразы превращается диоксиацетон-1-фосфат I.

За неферментативным присоединением фосфорной кислоты к карбонильной группе (III) следует ферментативная дегидрогенизация никотинамидадениндинуклеотидом (НАД), который при этом восстанавливается до НАД-Н, причем образуется 1,3-дифосфоглицериновая кислота IV. Эта кислота переносит ангидридную фосфатную группу на АДФ, давая 3-фосфоглицериновую кислоту V, которая под действием фосфоглицеромутазы превращается через 2,3-дифосфат VI в 2-фосфоглицериновую кислоту VII. При отщеплении воды от соединения VII получается фосфоенолпировиноградная кислота VIII, от которой АДФ отщепляет фосфатную группу, в результате чего возникает пировиноградная кислота IX. При помощи карбоксилазы происходит декарбоксилирование IX до ацетальдегида, последний восстанавливается НАД-Н до этилового спирта:



[1] Луи Лелуар; родился в 1906 г. в Париже; доктор медицины университета в Буэнос-Айресе.

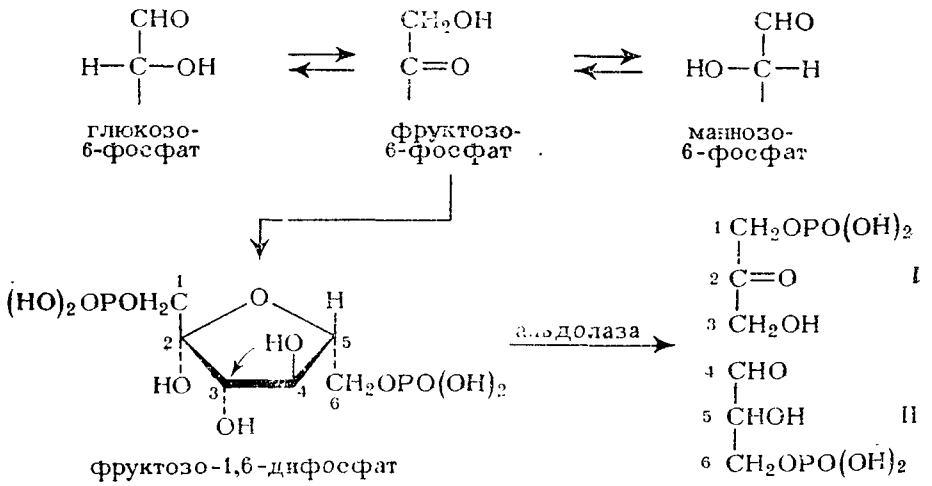
восстановительный потенциал), определенные в растворах, содержащих эквивалентные количества окислителя и восстановителя:



E_0 при pH = 7

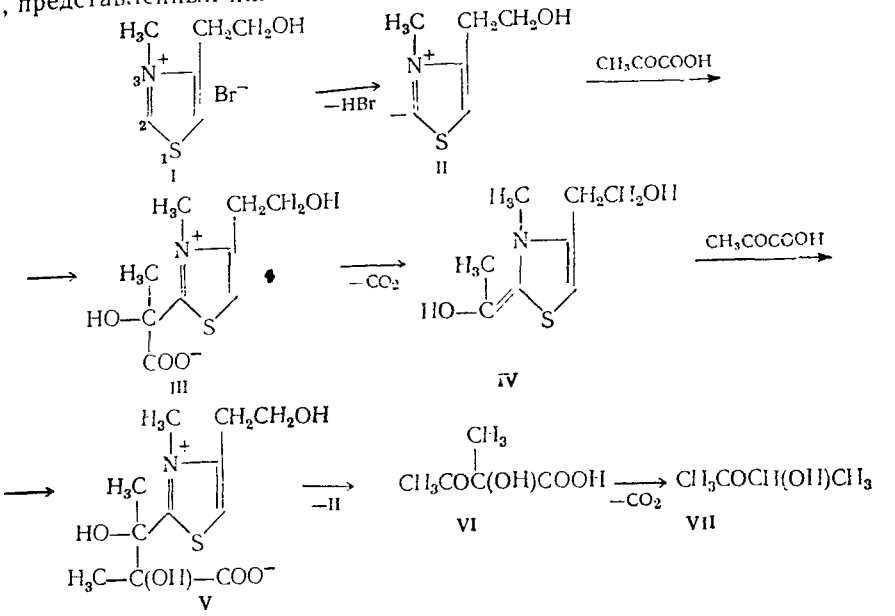
Несмотря на большое различие в потенциалах между системами на концах дыхательной цепи, эти системы не способны взаимодействовать непосредственно. Схема учитывает гипотезу о том, что начальные изменения заключаются в переносе водорода, а заключительные — в переносе электрона.

31.40 Спиртовое брожение. — Способность ферментов катализировать многие другие реакции, кроме перечисленных выше, прекрасно иллюстрируется тщательно изученной последовательностью реакций ферментативного расщепления гексоз до этилового спирта и двуокиси углерода. Ключевыми промежуточными продуктами являются *D*-фруктозо-6-фосфат и *D*-фруктозо-1,6-дифосфат, образующиеся под действием фермента из сахара и донора фосфата. Расщепление фруктозо-1,6-дифосфата идет через обратимую альдолизацию с переносом водорода от C^4-гидроксила к третьему углеродному атому, причем образуются фрагменты I и II:

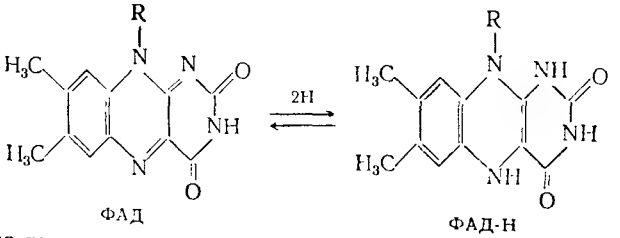


Так как перенос происходит в *транс*-гликольной группировке и включает атаку атома C_3 водородом с незащищенной стороны, то не удивительно, что ферментативное расщепление стереоспецифично. Если субстратом в этой реакции служит *D*-глюкоза или *D*-манноза, то они превращаются в 6-фосфаты и затем изомеризуются ферментом изомеразой во фруктозо-6-фосфат до установления равновесия. *D*-Галактоза, содержащая неблагоприятную 3,4-*цис*-гликольную группировку,

VII, представленный ниже:



31.41 Специфичность действия. — В ранних работах по продуцированию пенициллина плесенью *Penicillium notatum* (1932—1941) отдельные препараты проявляли антибиотическую активность только в присутствии глюкозы, в то время как чистый пенициллин активен в отсутствие глюкозы. Соединение, требующее глюкозы для проявления антибиотической активности, было выделено в почти чистом виде в 1941 г. и названо пенициллином В (поздее: нотатин). Рейстрик получил его в чистом виде в 1945 г. Нотатин оказался ферментом, обладающим специфической способностью окислять глюкозу в глюконовую кислоту с одновременным образованием перекиси водорода. Антибактериальное действие нотатина и является следствием образования перекиси водорода. В настоящее время показано, что нотатин идентичен глюкозооксидазе, впервые выделенной в неочищенном виде Мюллером (1928—1936) из *Aspergillis niger*. Дальнейшие исследования, проведенные главным образом Кейлиным[1] (1948—1952), показали, что этот фермент, окрашенный в желтый цвет, по данным спектра адсорбции, содержит в качестве кофермента флавинадениндинуклеотид (ФАД). Изоаллоксазиновая группировка ФАД способна к окислительно-восстановительным функциям; при 1—4-присоединении водорода к сопряженной системе получается дигидрокофермент — ФАД-Н:

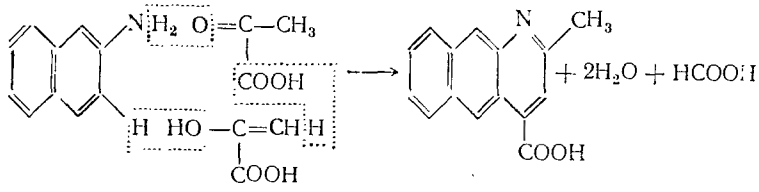


ФАД ФАД-Н

где R—остальная часть молекулы флавинадениндинуклеотида (см. стр. 704).

[1] Давид Кейлин; родился в Польше; сотрудник Кембриджского университета

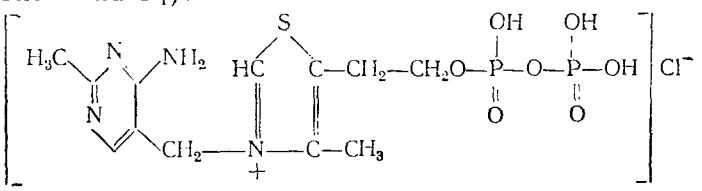
Большое число экспериментальных работ, выполненных многими исследователями, позволило установить перечисленную выше последовательность стадий. Ряд промежуточных продуктов был выделен при помощи методов фиксации. Ацетальдегид может быть обнаружен в виде бисульфитного или димедонового производного. При этом в качестве основного продукта образуется глицерин, а не этиловый спирт. Пировиноградная кислота была выделена по реакции с β-нафтиламином, с которым она образует производное цинхониновой кислоты:



Это соединение способно к дальнейшему ферментолизу, но его легко выделить, так как оно малорастворимо.

Другой метод исследования процесса брожения основан на способности различных реагентов отравлять специфические системы ферментов. При добавлении фтористого натрия к ферментируемой массе отравляется фермент енолаза, в результате чего накапливается фосфоглицериновая кислота, не превращающаяся дальше в фосфопировиноградную кислоту. Добавление надуксусной кислоты отравляет НАД и таким образом ингибирует восстановление ацетальдегида до спирта переносом водорода с НАД-Н.

Карбоксилаза из дрожжей была одним из первых известных ферментов (Нейберг[1], 1911). Простетическая группа этого фермента — кокарбоксилаза была выделена в виде кристаллического гидрохлорида и идентифицирована (Ломан и Шустер, 1937) как пирофосфорный эфир тиамина (витамина B_1):

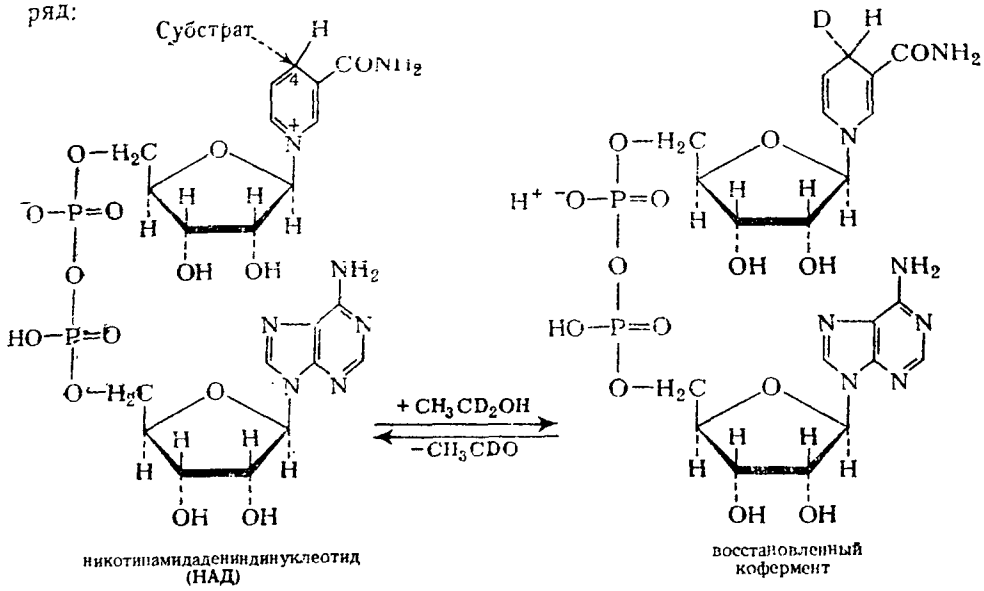


кокарбоксилаза
(гидрохлорид тиаминпирофосфата)

Для активации фермента необходимы ионы двухвалентных металлов (Mg, Mn, Co и Fe). Кокарбоксилаза является коферментом и для других реакций, например реакции превращения пировиноградной кислоты в ацетоин $CH_3CH(OH)COCH_3$. Уган (1943) и Мицухара (1951) нашли, что тиамин как таковой может служить катализатором в реакциях, катализируемых кокарбоксилазными ферментами. Реакции идут медленней и с меньшими выходами, но они протекают в мягких физиологических условиях и могут служить интересными моделями ферментативных реакций. Бреслоу (1958—1960) при помощи дейтерообмена показал, что атом водорода у C_2 в соли тиазола I кислотный и образовавшийся илид II аналогичен цианид-иону, который является специфическим катализатором ацилоиновой конденсации. На этом основании Бреслоу предложил логичный механизм образования ацетоина

[1] Карл Нейберг (1877—1956); родился в Ганновере (Германия); доктор философии Берлинского университета (ученик Воля).

терия связывается в неионной форме с пиридиновым циклом кофермента, а водород гидроксильной группы приобретает положительный заряд:



никотинамидадениндинуклеотид (НАД)

восстановленный кофермент

При обратной реакции — ферментативном окислении восстановленного кофермента ацетальдегидом — кофермент полностью освобождается от дейтерия. В противоположность этому при химическом окислении в коферменте сохраняется примерно половина метки. Положение 4 в восстановленном коферменте асимметрично. Приведена формула одного из двух возможных 4-эпимеров.

В другом эпимере дейтерий находится над плоскостью рисунка, водород — под ней. Асимметрия невозможна в отсутствие амидной группы. При химическом восстановлении получается почти равное количество обеих форм с очень небольшим преимуществом одной из них за счет асимметрического синтеза. При химическом окислении восстановленного кофермента продукт содержит примерно половину первоначального количества дейтерия. В противоположность этому в результате ферментативного восстановления образуется один специфический эпимер. Дейтерий (или водород в общем случае) переносится только на одну сторону пиримидинового цикла, что схематически показано на формуле. При ферментативном окислении восстановленного кофермента стереохимическая специфичность та же, что и при восстановлении.

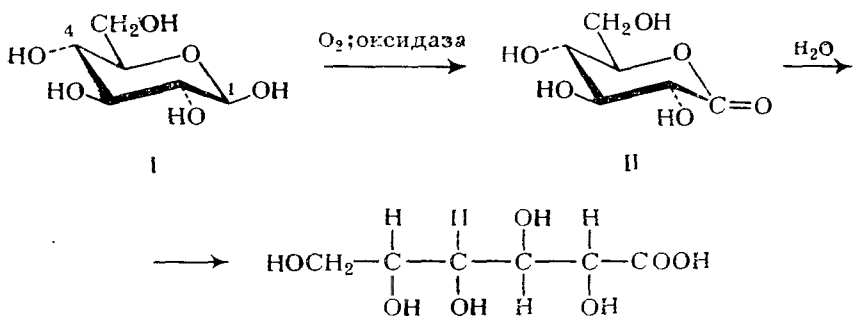
Стереоспецифичность механизма действия фермента была впервые отмечена Фишером (1894), который сказал: «Иначе говоря, я могу сказать, что фермент и субстрат должны подходить друг к другу как ключ к замку». В современной терминологии эта концепция выражается в виде идеи о промежуточных активных комплексах между ферментом и субстратом.

31.42 Коэнзим А. — Это соединение является простетической группой фермента, впервые открытого как катализатор, необходимый для биологического ацетилирования (Липманн[1], 1947). Оно было названо коэнзимом А (А — ацетилирование).

[1] Фриц Липманн; родился в 1899 г. в Кенигсберге (Германия); доктор философии Берлинского университета; лауреат Нобелевской премии 1953 г.

В других окислительных коферментах имеются иные, чем изоаллоксазиновая, восстанавливающиеся группы. Простейший опыт, свидетельствующий о том, что ФАД является специфическим коферментом глюкозооксидазы, заключается в следующем: если бы отщеплением кофермента от фермента можно было получить нативный неактивный белок, то возвращение активности при добавлении к этому белку ФАД говорило бы о специфичности этого кофермента. Но стандартный метод непригоден в данном случае, так как белковая часть глюкозооксидазы денатурируется при всех операциях, в которых отщепляется кофермент. Установлено, что ФАД является простетической группой другого фермента — оксидазы *D*-аминокислот, в которой неактивный белок может быть выделен в нативном состоянии. При кипячении с водой белковая часть глюкозооксидазы денатурируется и освобождается кофермент. Добавление полученного раствора к раствору нативного белка оксидазы *D*-аминокислот приводит к восстановлению активности этого фермента, что является доказательством того, что ФАД — простетическая группа для обоих ферментов.

Кейлин обнаружил, что из пятидесяти испытанных им сахаров только глюкоза, точнее только β-форма глюкозы (I), испытывает значительное действие этого фермента. Продуктом ферментативного окисления является δ-глюконолактон II, который далее спонтанно неферментативно гидролизуется в глюконовую кислоту III:



I II

III

β-*D*-Глюкопираноза также более чувствительна к химическому окислению (бромная вода, гипоиодит), чем α-форма. Она окисляется в 25—35 раз быстрей. При ферментативном окислении отношение скоростей 100 : 0,6.

Эта и некоторые другие родственные реакции ферментативной дегидрогенизации заключаются в прямом переносе водорода от субстрата к коферменту. Неизвестно, включает ли этот процесс перенос гидридиона или перенос атома водорода и электрона отдельными стадиями. Перенос во всех изученных случаях стереоспецифичен.

В качестве примера можно привести обратимую дегидрогенизацию этилового спирта в ацетальдегид ферментом алкогольдегидрогеназой (Веннесланд[1] и Вестхеймер, 1954). Коферментом этого белка является НАД, который содержит никотинамидную группировку, осуществляющую обратимую окислительно-восстановительную функцию фермента; положительный заряд на атоме азота кольца уравновешивается отрицательным зарядом одной из двух фосфатных групп. Когда фермент реагирует с дейтерированным этиловым спиртом CH_3CD_2OH, атом дей-

[1] Биргит Веннесланд; родился в 1913 г. в Кристиансанде (Норвегия); доктор философии Чикагского университета (ученик Ханке).

собность. Это соединение получают реакцией 5′-фосфата с продуктом присоединения морфолина к дициклогексилкарбодиимиду.

Коэнзим А занимает центральное место в качестве посредника во всех биосинтетических реакциях, идущих с участием двууглеродных единиц. В метаболизме углеводов он участвует следующим образом. Гексозы расщепляются до пировиноградной кислоты той же последовательностью реакций, что и при спиртовом брожении, но в мышечных тканях пировиноградная кислота частично обратимо восстанавливается до молочной кислоты, а частично окисляется по следующему суммарному уравнению:

$$CH_3COCOOH + {}^5/_2O_2 \longrightarrow 3CO_2 + 2H_2O$$

Различные наблюдения приводят к предположению об участии в этой реакции ряда промежуточных метаболитов. Сент-Дьердьи[1] отметил, что добавление следов фумаровой, янтарной, яблочной или щавелевоуксусной кислоты резко повышает скорость поглощения кислорода мышечными тканями. Кребс[2] наблюдал аналогичное каталитическое влияние α-кетоглутаровой и лимонной кислот. Сначала предполагали, что все эти соединения участвуют в превращении в качестве метаболитов. Считалось, что первая стадия включает превращение пировиноградной кислоты в «активный ацетат». В работах Липмана, Линена и Очоа[3] (1951) это соединение было идентифицировано как ацетилкоэнзим А. Данная реакция — один из путей окислительного декарбоксилирования — включает участие не только самого коэнзима А (сокращенно CoA; в реакциях для наглядности CoA — SH), но и следующих кофакторов: кокарбоксилазы (декарбоксилирование), тиоктовой кислоты (активация) и НАД (акцептор водорода):

$$CH_3CO{-}COOH + CoA{-}SH + НАД \longrightarrow CoA{-}S{-}COCH_3 + НАД\text{-}H + CO_2$$

Ацетилкоэнзим А, таким образом, начинает серию превращений, схему которых предложил Кребс (1940). Эта серия превращений известна под названием «цикла Кребса» (см. стр. 714).

Ацетилкоэнзим А присоединяется к карбонильной группе щавелевоуксусной кислоты, давая производное лимонной кислоты, которое гидролизуется до лимонной кислоты с регенерацией CoA. Следующие стадии в основном обратимы, и каждая из них катализируется ферментом. Лимонная кислота дегидратируется до ненасыщенной *цис*-аконитовой кислоты, которая присоединяет воду иным образом, превращаясь в изолимонную кислоту. После дегидрогенизации получается щавелевоянтарная кислота, которая, будучи β-кетокислотой, легко теряет двуокись углерода, образуя α-кетоглутаровую кислоту. Окислительное декарбоксилирование приводит к образованию янтарной кислоты, и цикл завершается дегидрогенизацией в фумаровую кислоту, присоединением воды (яблочная кислота) и дегидрогенизацией в щавелевоуксусную кислоту.

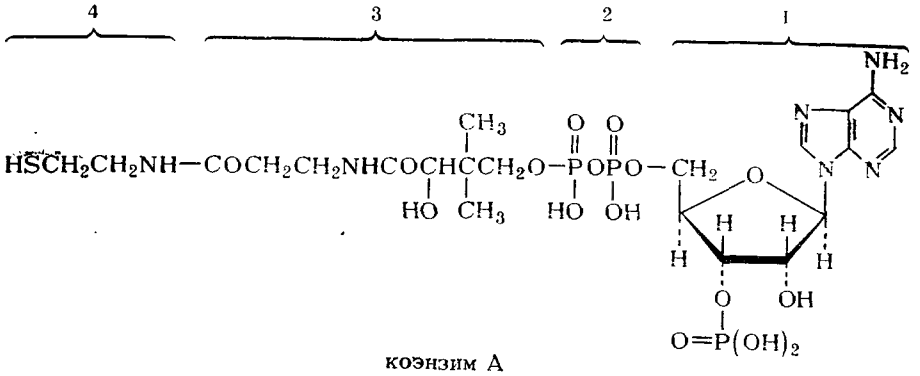
---

[1] Альберт Сент-Дьердьи; родился в 1893 г. в Будапеште (Венгрия); доктор медицины Будапештского университета; доктор философии Кембриджского университета; лауреат Нобелевской премии 1937 г.

[2] Ганс Кребс; родился в 1900 г. в Гильдесгейме (Германия); доктор философии Гамбургского университета; лауреат Нобелевской премии 1953 г.

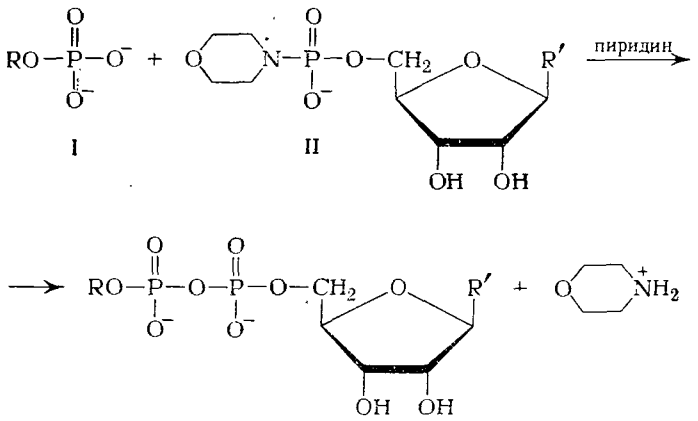
[3] Северо Очоа; родился в 1905 г. в Луарке (Испания); доктор медицины Мадридского университета; лауреат Нобелевской премии 1959 г.

Липманн, Линен[1] и Бэддили[2] показали, что коэнзим А состоит из остатка адениловой кислоты (1), связанной пирофосфатной группой (2) с остатком пантотеновой кислоты (3), которая в свою очередь связана пептидной связью с остатком β-меркаптоэтиламина (4):



коэнзим А

Труднейшая работа—установление строения—была выполнена при помощи изобретательных и остроумных аналитических, синтетических и ферментативных методов в период 1948—1953 гг., когда препараты кофермента содержали всего 10—60% основного вещества. Полный синтез кофермента А, проведенный Кораной (1961), завершил семилетний период разработки методов синтеза несимметричных пирофосфатов. Эффективный метод конденсации, примененный в этой работе, показан в общем виде на следующей схеме:



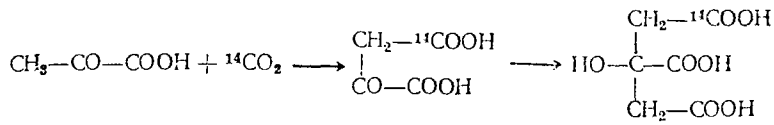
R=остаток сахара, холина и т.д.
R′=остаток пурина и т.д.

Нуклеозид-5′-фосфоморфолидат II получается с количественным выходом и имеет преимущества перед другими аналогичными производными, несмотря на их бо́льшую растворимость и реакционную спо-

[1] Федор Линен; родился в 1911 г. в Мюнхене (Германия); доктор философии Мюнхенского университета (ученик Виланда).

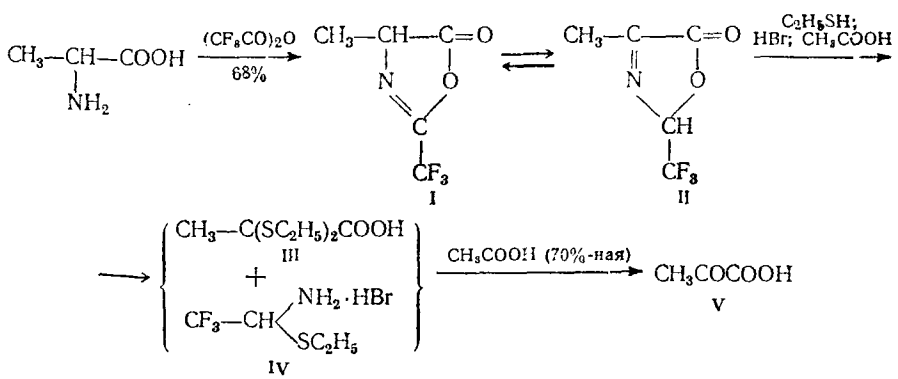
[2] Джеймс Бэддили; родился в 1918 г. в Манчестере (Англия); доктор философии и доктор наук Манчестерского университета (ученик Тодда).

была найдена исключительно в карбоксильной группе, элиминирующейся при декарбоксилировании в виде $^{14}CO_2$. Огстон (1948) изучил этот вопрос и предположил, что лимонная кислота теряет свою симметрию при связывании с асимметричной поверхностью фермента тремя точками. Если превращение лимонной кислоты в несимметричную *цис*-аконитовую кислоту включает связывание с асимметричной поверхностью фермента аконитазы тремя группами одновременно, то только одна сторона из четырех в асимметричном теперь тетраэдре центрального углеродного атома может быть доступна действию фермента и лишь одна CH_2COOH-группа становится в особое положение по сравнению с остальными. Эта гипотеза была вскоре подтверждена. Поттер и Гейдельбергер[1] (1949) показали образование изотопно-асимметричной лимонной кислоты под влиянием гомогената крысиной печени: фиксация $^{14}CO_2$ протекала как показано ниже:



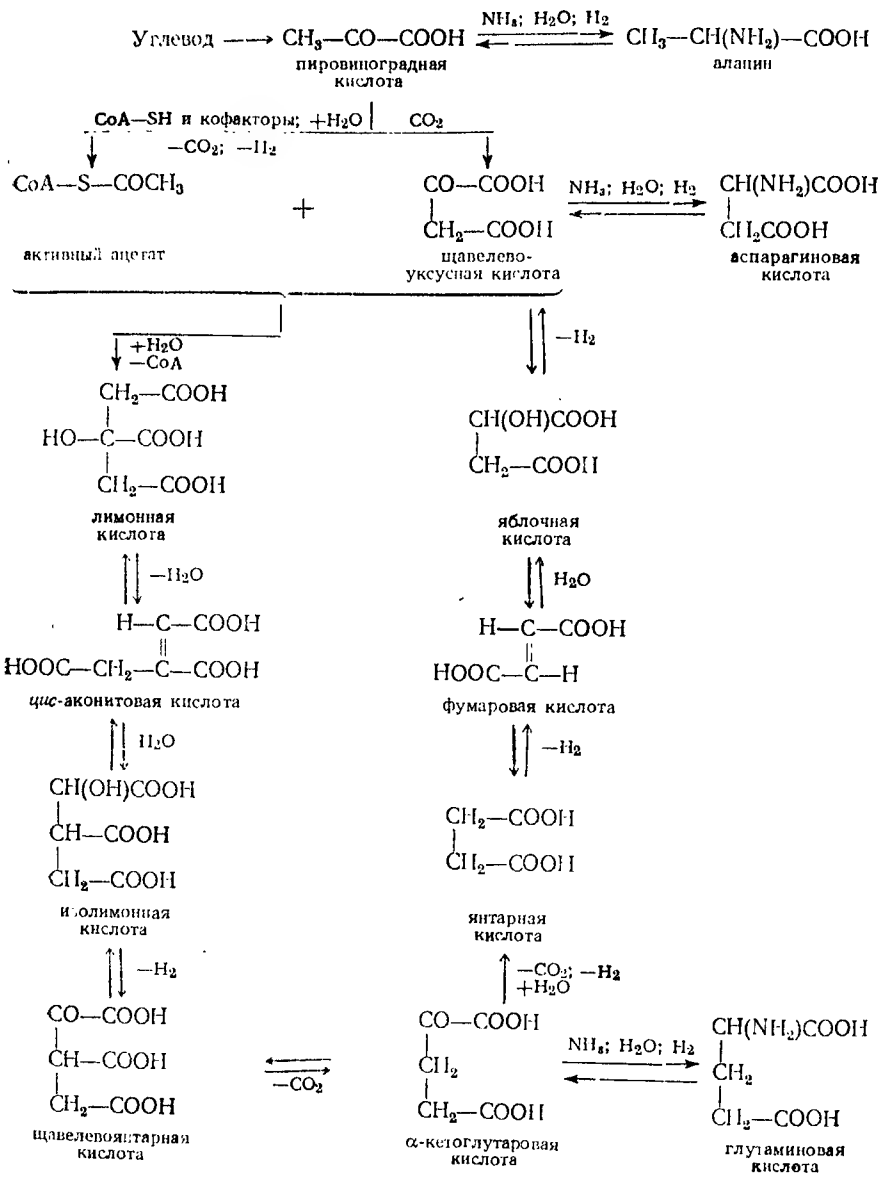
Три метаболита цикла Кребса являются α-кетокислотами: пировиноградная, щавелевоуксусная и α-кетоглутаровая кислоты. При переаминировании они могут давать соответствующие аминокислоты — аланин, аспарагиновую и глутаминовую кислоты. Эти кислоты не являются незаменимыми компонентами пищи и обычно синтезируются из промежуточных продуктов углеводного обмена. Обратимость процесса подтверждается тем, что из аминокислот только аланин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты быстро окисляются в мышцах.

Вейганд (1961) разработал удобный метод химического превращения α-аминокислот в соответствующие α-кетокислоты. При взаимодействии аланина с ангидридом трифторуксусной кислоты при 140 °С образуется азлактон 2-трифторметилоксазолин-2-он-5, имеющий, по данным спектра ЯМР, структуру I. Катализируемая кислотой реакция соединения I, вероятно, реагирующего в менее стабильной форме II с этилмеркаптаном, приводит к расщеплению цикла с образованием продуктов III и IV. Гидролизом диэтилтиокеталя III водной уксусной кислотой получают α-кетокислоту V; выход достигает 40—50%:



[1] Чарльз Гейдельбергер; родился в 1920 г. в Нью-Йорке (США); доктор философии Гарвардского университета (ученик Физера).

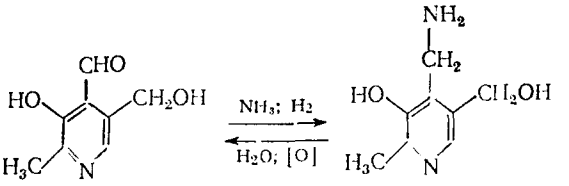
Цикл Кребса



Суммарный баланс цикла Кребса — образование трех молей двуокиси углерода при метаболическом окислении пировиноградной кислоты за счет декарбоксилирования трех промежуточных продуктов (пировиноградной, щавелевоянтарной и α-кетоглутаровой кислот). Для утилизации пяти молей водорода, образовавшегося на пяти стадиях дегидрогенизации, используются $^5/_2$ *моль* кислорода.

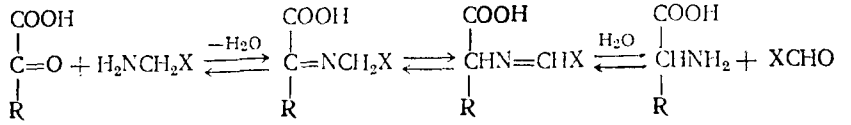
Эксперименты с мечеными соединениями в свое время вызвали сомнение в участии лимонной кислоты в цикле Кребса. Так как лимонная кислота симметрична, то метка, введенная в одну из карбоксильных групп (верхнюю на схеме), должна была равномерно распределиться между двумя концевыми карбоксильными группами в соответствующих C_5 метаболитах, включая α-кетоглутаровую кислоту. Однако метка

Взаимопревращения α-амино- и α-кетокислот, связанные с циклом Кребса, осуществляются с участием трансаминаз. Трансаминазы, специфичные к аспарагиновой и глутаминовой кислотам, содержат в качестве простетической группы пиридоксальфосфат или пиридоксаминфосфат. Пиридоксаль и пиридоксамин являются производными пиридоксина (витамина B_6), в котором гидроксильная группа замещена на аминогруппу (в пиридоксамине) или окислена (в пиридоксале). Альдегид- и аминопроизводные способны к взаимопревращению.



пиридоксаль пиридоксамин

Полагают, что пиридоксаль и пиридоксамин участвуют в общих реакциях, как это показано ниже:



где X — циклическая система пиридоксина.

Снелл (1958) провел неферментативное переаминирование под действием пиридоксальфосфата и поливалентного катиона (Cu^{2+}, Fe^{3+}, Al^{3+}) и показал, что при этом в качестве промежуточных продуктов образуются хелатные шиффовы основания.

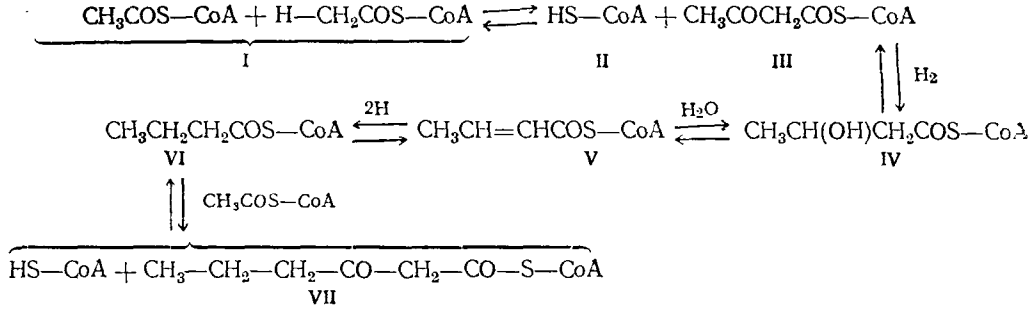
НУКЛЕОПРОТЕИДЫ

31.44 Рибонуклеопротеиды. — В состав нуклеопротеидов в качестве белковой компоненты входят основные белки, гистоны и протамины; эти белки богаты аргинином и (или) лизином, содержат лишь ограниченное количество нейтральных аминокислот, но не содержат серусодержащих аминокислот и имеют относительно низкий молекулярный вес.

Сильноосновные белки связываются с сильнокислыми нуклеиновыми кислотами (молекула нуклеиновой кислоты по сложности строения аналогична белку и является чем-то вроде апопротеина). Неизвестно, связаны ли эти два типа веществ в основном солевой связью или также и ковалентной. Белковая часть может быть отделена от нуклеиновой действием трипсина или в ряде случаев обработкой раствором хлористого натрия соответствующей концентрации. Остающаяся нуклеиновая кислота представляет собой цепь из повторяющихся единиц, каждая из которых состоит из остатков углевода, фосфорной кислоты и пуринового или пиримидинового основания. Углевод представлен *D*-рибозой или 2-дезокси-*D*-рибозой. Известные в настоящее время нуклеиновые кислоты содержат каждая только один вид сахара, но не оба вместе. Из дрожжей была впервые выделена нуклеиновая кислота, содержа-

Коэнзим А играет также ключевую роль в биосинтезе жирных кислот, который в настоящее время детально изучен. Так как связь C—S в ацетильном производном коэнзима очень активна, то на первой стадии идет конденсация двух молей ацетил-CoA (I) с элиминированием CoA (II) и образованием ацетоацетил-CoA (III). При восстановлении карбонильной группы, дегидратации и гидрогенизации получается *н*-бутанон-CoA (VI).

Цикл повторяется путем конденсации VI с другой молекулой ацетил-CoA, в результате чего образуется соединение VII, восстановлением, дегидратацией и гидрогенизацией которого получается шестиуглеродная ацетильная единица:



У животных этот цикл повторяется до достижения нужной длины углеродной цепи кислот. Подобный механизм объясняет, почему все жирные кислоты содержат нормальную цепь и четное число углеродных атомов. В некоторых бактериях этот цикл обрывается на стадии образования масляной кислоты. В нормальных организмах промежуточные продукты цикла связаны через кофермент с белком и не могут быть выделены из липидной фракции. При диабете метаболизм нарушается, и продукты неполного окисления (известные под названием кетоновых тел) накапливаются в крови и моче (кетонурия). Кетоновые тела включают промежуточные продукты цикла: ацетоуксусную кислоту (и ацетон как продукт расщепления последней) и *α*-оксимасляную кислоту.

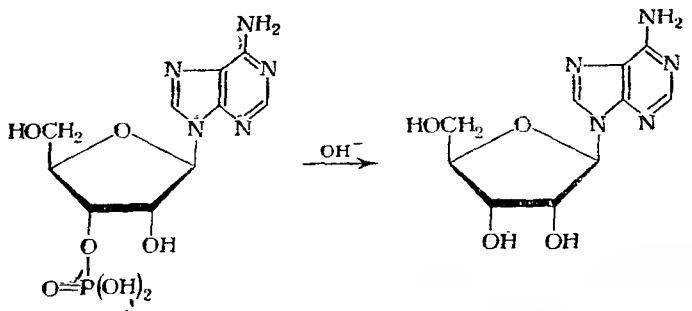
Вакиль (1958) показал, что малонил-CoA участвует в биосинтезе жирных кислот, вероятно, за счет конденсации с ацетил-CoA, сопровождающейся отщеплением одного моля CoA и образованием C_5-промежуточных продуктов, которые восстановительно декарбоксилируются до бутанон-CoA.

31.43 Другие ферменты. — Каталаза — гемопротеид, в молекуле которого имеется четыре атома железа, катализирует разложение перекиси водорода:

$$2H_2O_2 \longrightarrow 2H_2O + O_2$$

На другие перекиси каталаза не влияет. Фермент широко распространен, он защищает организм от действия перекиси водорода, образующейся в окислительных процессах, осуществляемых различными оксидазами.

Гемопротеид пероксидаза катализирует окисление ряда фенолов и ароматических аминов. Эстеразы контролируют образование и гидролиз сложных эфиров (из простых спиртов и кислот); липазы контролируют образование и гидролиз глицеридов высших жирных кислот. Карбогидразы катализируют расщепление гликозидных связей в простых гликозидах и полисахаридах.



3′-аденилова кислота (нуклеотид) — аденозин (нуклеозид)

Остальные три нуклеотида — гуаниловая, уридиловая и цитидиловая кислоты; соответствующие им нуклеозиды — гуанозин, уридин и цитидин.

Из компонентов клетки было выделено три типа рибонуклеиновых кислот. Все они обладают общим химическим строением и отличаются по составу, нуклеотидной последовательности и молекулярному весу. До настоящего времени мало что известно о конформации этих молекул. Белки синтезируются на рибонуклеопротеидных частицах цитоплазмы (безъядерная часть протоплазмы). РНК этих частиц называется рибосомальной РНК в отличие от РНК другого типа — транспортной РНК, переносящей аминокислоты. Дотти (1961) предположил наличие информационной РНК, в которой закодирована последовательность аминокислот белка, синтезирующегося под действием рибосомальной РНК.

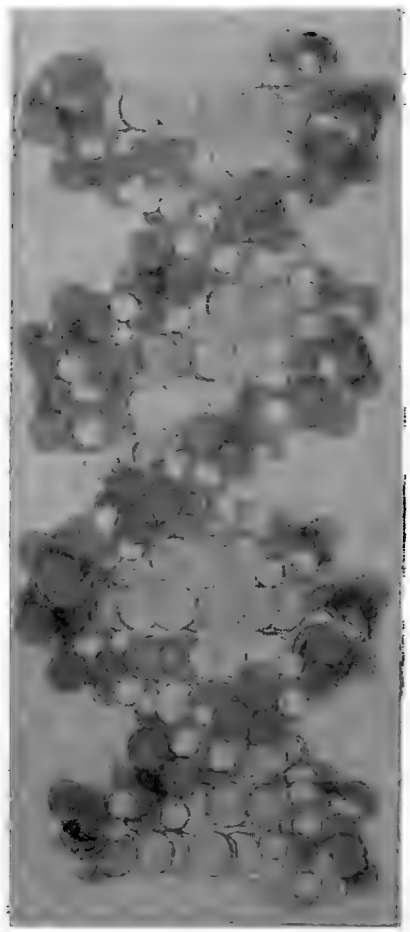
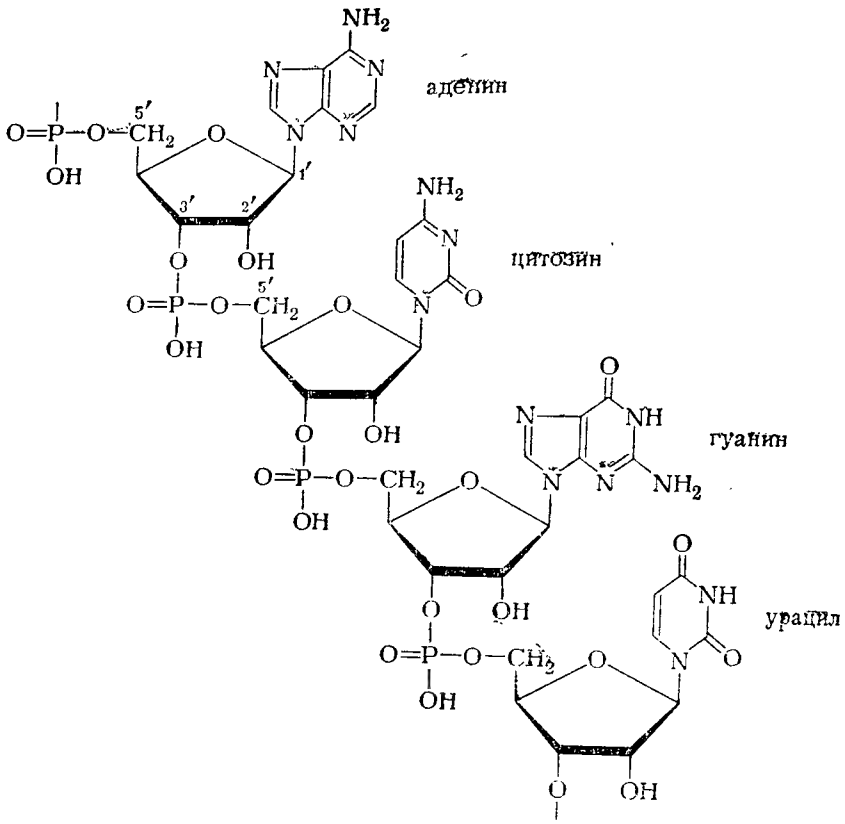


Рис. 36.

31.45 Дезоксирибонуклеопротеиды. — Белки, содержащие дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) — дезоксирибонуклеопротеиды содержатся в клеточных ядрах в качестве основной части хромосомной структуры. Они ответственны за генетический контроль при клеточном делении: ДНК способны к редупликации. Эти белки представляют собой вязкие вещества нерастворимые в физиологическом растворе (0,15%-ный раствор NaCl), но растворимые в 1*M* растворе NaCl. При осаждении образуется такое вязкое вещество, что оно может быть собрано наматыванием на стеклянную палочку. Методика отделения ДНК от белка обычно включает денатурацию последнего. Связь белка с ДНК относительно слаба. Содержание белка в дезокси-

щая рибозу, и названная рибонуклеиновой кислотой (РНК).

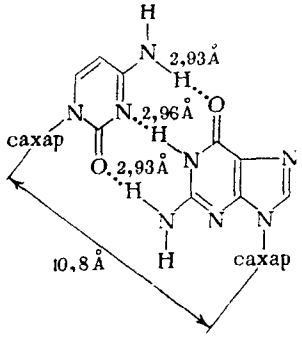


рибонуклеиновая кислота РНК
(фрагмент молекулы)

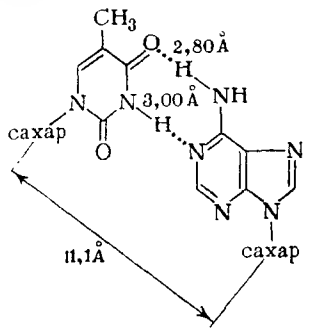
Это соединение было объектом обширных исследований, проведенных Левиным[1] и обобщенных в 1934 г. Левин предложил общую структуру этой сложной молекулы. Позднее Тодд и другие исследователи выяснили детали строения. Структура, предложенная для четырехзвеньевого участка цепи, предполагает одну из возможных последовательностей. Основу цепи составляют рибозные остатки, связанные фосфатными группами: 3′-кислородный атом одного остатка с 5′-кислородным атомом другого; 1′-β-гликозидной связью присоединены либо пурины—аденин и гуанин, либо пиримидины—урацил и цитозин. Возможные таутомерные формы азотистых оснований приведены в следующем разделе, где описаны свойства и строение дезоксирибонуклеиновой кислоты. Так как 5′-гидроксильная группа — первичная, а 3′-гидроксильная группа — вторичная, то кислотный гидролиз РНК приводит к расщеплению в первую очередь 5′-эфирной связи с образованием четырех гликозидов рибозид-3′-фосфата, известных как нуклеотиды. Нуклеотид, содержащий аденин, называется адениловой кислотой. Щелочной гидролиз в жестких условиях приводит к отщеплению 3′-фосфатной группы и дает нуклеозид аденозин, точнее 9-β-*D*-рибофуранозиладенин.

[1] Фебус А. Левин (1869—1940); родился в России, учился в Петербургском университете; работал в Рокфеллеровском институте.

дин тимин — с пурином аденином; пара Г—Ц содержит три водородные связи и связана прочнее, чем А—Т, содержащая только две связи.



гуанин-цитозин



аденин-тимин

* [Интенсивные исследования, проведенные в последние годы, позволяют сделать некоторые выводы о вторичной структуре рибонуклеиновых кислот. Так, в транспортных РНК примерно 70% нуклеотидов образуют жесткие двуспиральные участки. Информационные РНК, по-видимому, не имеют спирализованных областей.

Рибосомальные РНК в клетке существуют в виде РНК-белковых комплексов — рибосом. Поэтому вторичную структуру рибосомальных РНК можно рассматривать только для этих комплексов. Однако до сих пор это не сделано.

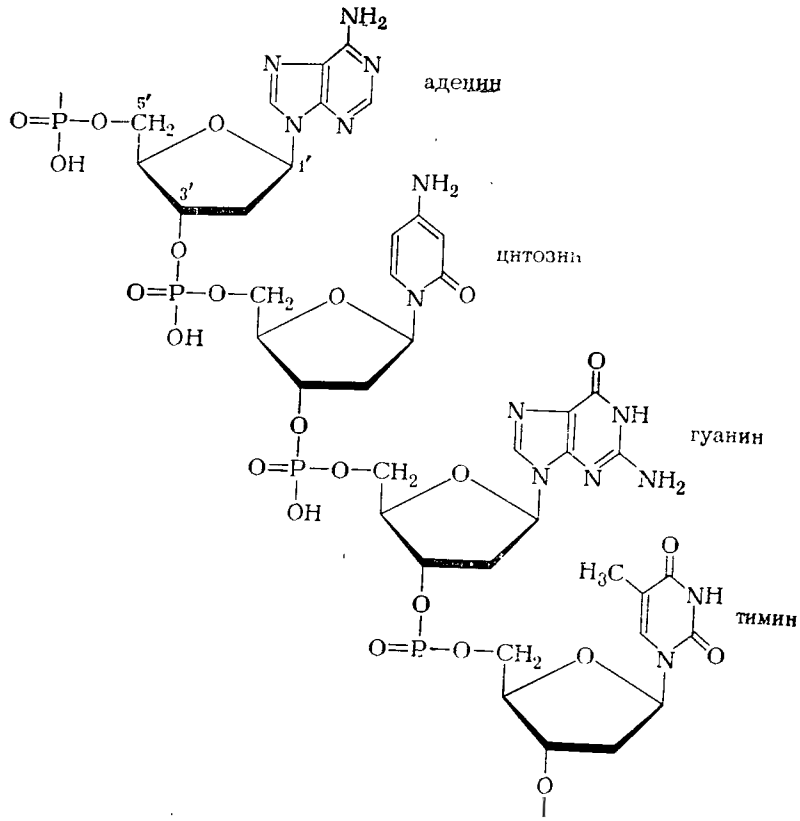
Водородные связи играют большую роль в организации и стабилизации вторичных структур нуклеиновых кислот. Однако в последнее время накапливаются данные, свидетельствующие о том, что водородные связи являются не единственными, а в ряде случаев и не самыми существенными силами при образовании вторичных структур нуклеиновых кислот. Серьезными конкурентами водородных связей выступают так называемые «гидрофобные связи» и взаимодействия соседних нуклеиновых оснований в полинуклеотидной цепи (stacked forces, по-видимому, π—π-взаимодействия). — *Прим. ред.*]*

Такое спаривание оснований связями, длина которых показана на формуле, возможно только в случае двойной спирали со специфическим расположением оснований, когда цитозин в одной спирали стоит против гуанина в другой и связан с ним, или при аналогичном расположении тимина и аденина. Хроматография и спектроскопическое количественное определение пуриновых и пиримидиновых оснований облегчили точное изучение состава гидролизатов дезоксирибонуклеиновой кислоты из различных источников (Чаргафф[1], 1955). Некоторые из полученных результатов приведены в табл. 43. Эквивалентность аденина и тимина гуанину и цитозину, и в целом, пуринов пиримидинам является удивительным подтверждением гипотезы Уотсона и Крика.

Однако отношения А/Г и Т/Ц варьируют в широких пределах по неизвестным пока правилам, и последовательность нуклеотидов не установлена. Так как ДНК переносит наследственную информацию от одного поколения к другому и способна к редупликации с высокой точностью, она должна переносить на РНК код для контроля за синтезом белка. Последовательность генов линейна и молекулы нуклеиновых кислот также линейны.

[1] Эдвин Чаргафф; родился в 1905 г. в Австрии; доктор философии университета в Вене (ученик Файгля).

рибонуклеопротеиде составляет 25—50% (в расчете на сухое вещество). По своему строению ДНК отличается от РНК (стр. 718):



дезоксирибонуклеиновая кислота ДНК
(фрагмент молекулы)

Во-первых, вместо рибозы в ДНК имеется 2-дезокси-*D*-рибоза; во-вторых, вместо урацила присутствует тимин (дезоксирибозид тимина называется тимидином).

Уотсон[1] и Крик[2] (1953) сумели на основании рентгеноструктурного анализа получить важную информацию о структуре и конформации ДНК. Их выводы позволили создать модель, состоящую из двух спиралевидных полинуклеотидов, которые комплементарны и противоположны по направлению (рис. 26).

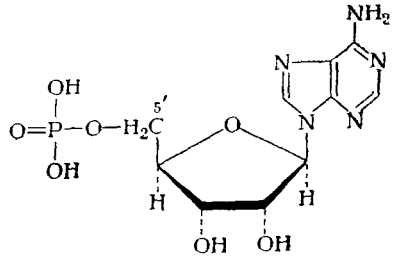
Каждый оборот спирали включает примерно десять нуклеотидных единиц. Диаметр цилиндра 20 Å.

Последовательность нуклеотидов неизвестна, и модель представляет собой идеализированное изображение, основанное на данных рентгеноструктурного анализа и на представлении о водородных связях в молекуле. Из экспериментальных данных следует, что в ДНК пиримидин цитозин связан водородной связью с пурином гуанином, а пиримиди-

[1] Джеймс Д. Уотсон; доктор философии университета в Индиане (ученик Лурия); лауреат Нобелевской премии 1963 г.

[2] Ф. Крик; родился в Англии; доктор философии Кембриджского университета; лауреат Нобелевской премии 1963 г.

(2′, 3′) группировка свободна, и остаток фосфорной кислоты связан с 5′-положением. Это предположение было подтверждено синтезом 5′-адениловой кислоты (Бэддили и Тодд, 1947).



5′-адениловая кислота

31.47 Рибонуклеаза. — Одна из рибонуклеаз была выделена в кристаллическом виде из бычьей поджелудочной железы Кунитцем (1940). Панкреатическая рибонуклеаза гидролизует рибонуклеотидные связи, в которых пиримидиновый нуклеозид этерифицирован по 3′-положению сахара. Этот фермент содержит 124 остатка аминокислот и четыре дисульфидные связи. Установление первичной структуры этого фермента Муром и Штейном (1960) явилось важной вехой в химии белка. Последовательность частично была определена на окисленной рибонуклеазе, которая при энзиматическом расщеплении дает 24 пептида. Их размеры позволяют непосредственно определить последовательность химическими и ферментативными методами. Наконец, ферментативный гидролиз нативного белка, разделение содержащих цистин пептидов, окисление их до цистеиновых пептидов и аминокислотный анализ последних позволили выяснить, каким образом восемь полуцистиновых остатков связаны друг с другом (рис. 27, стр. 724).

Из рис. 27 видно, что из-за дисульфидных мостиков молекула представляет собой ряд складок и петель, в результате чего она значительно стабилизована. Дейтерообменом установлено, что около 41% участков, составляющих молекулу, спирализованы.

31.47а Селективное химическое расщепление белка. — Методы избирательного расщепления белка ферментами, имеющие неоценимое значение для установления структуры белка, в последние годы дополнились методами избирательного химического расщепления. В результате этого стало возможным выяснить последовательность аминокислот не только обычными методами. Можно проводить избирательную химическую фрагментацию на ограниченное число субъединиц, отличающихся от таковых, образующихся при ферментативном расщеплении. Впервые избирательное химическое расщепление полипептида провел Дю Виньо при работе с окситоцином (см. 31.28). Он показал, что бромная вода расщепляет амидную связь тирозинового звена. Далее эту реакцию изучали Кори (1959) и Шмир, Коэн и Виткоп (1959—1962). Установлена ее общая применимость к другим тирозинсодержащим пептидам. Наилучшим реагентом оказался N-бромсукцинимид (NBS). При окислении тирозилпептида I в первой стадии получается диенонлактон III, который может быть идентифицирован и определен по характерному поглощению при 260 *ммк*. При восстановлении соединения III образуется дибромтирозилпептид IV.

Таблица 43

Молярное отношение оснований в ДНК различного происхождения

Источник ДНК	Аденин / Гуанин	Тимин / Цитозин	Аденин / Тимин	Гуанин / Цитозин	Пурины / Пиримидины
Человек	1,56	1,75	1,00	1,00	1,0
Лосось	1,43	1,43	1,02	1,02	1,0
Пшеница	1,22	1,18*	1,00	0,97*	1,0
Дрожжи	1,67	1,92	1,03	1,20	1,0
E. coli K-12	1,05	0,95	1,09	0,99	1,0
Бацилла птичьего туберкулеза	0,4	0,4	1,09	1,08	1,1

* Включая цитозин и метилцитозин.

Дотн и сотрудники (1957—1961) разработали новый метод исследования тепловой денатурации ДНК в водных растворах с определенной ионной силой и концентрацией ионов натрия и кальция, достаточной для нейтрализации зарядов фосфорных остатков. Переход спираль-клубок происходит в узком температурном интервале. При денатурации двухспиральная структура раскручивается. Деполимеризация происходит в очень малой степени; определение молекулярного веса быстро охлажденного образца свидетельствует об его уменьшении в два раза (мол. вес ДНК из *E. coli* 10 500 000, денатурированной ДНК — 5 000 000). Другим критерием является оптическая активность.

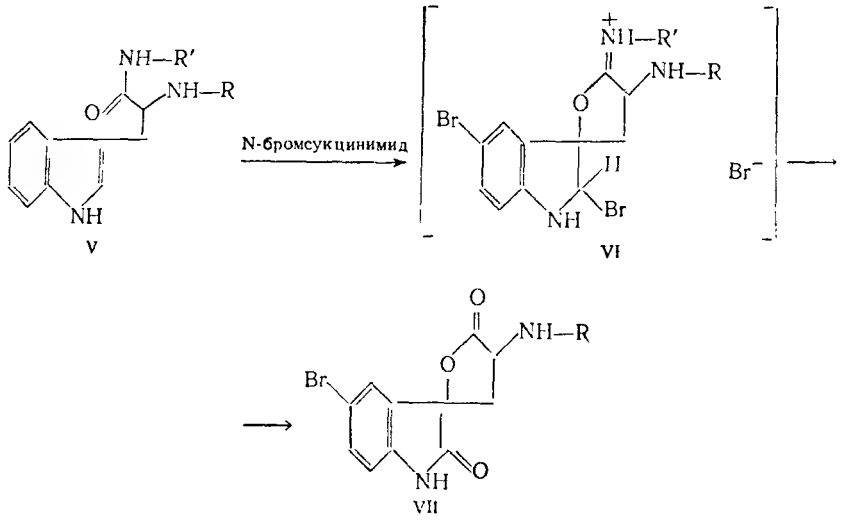
Жесткость макроструктуры ДНК вызывает большую вращательную способность ее спиральной формы. Более того, цепь, спираль которой закручена вправо, усиливает эффект цепи, спираль которой закручена влево. Денатурация сопровождается сильным уменьшением удельного вращения. Так как разрушение упорядоченной макроструктуры ослабляет эффект взаимодействия, денатурация сопровождается повышением поглощения при 260 *ммк*.

Весьма важным было открытие, что две дезорганизованные цепи денатурированной при 80 °С ДНК рекомбинируются, если дать раствору медленно охладиться ниже температуры перехода. Ренатурированная ДНК имеет исходную двуспиральную структуру, что подтверждается почти полной идентичностью многих свойств. Электронные микрофотографии показывают наличие характерного для спиральной ДНК цилиндра диаметром 20 Å. Более того, можно получить гибридную ДНК из двух генетически близких штаммов бактерий. Если две бактерии имеют почти одинаковые генетические свойства, сегменты двух цепей ДНК должны быть сходны между собой, что способствует частичной гибридизации. Так как сегменты ДНК и РНК могут удовлетворительно соответствовать для получения двойной спирали, то возможно образование гибрида ДНК и РНК.

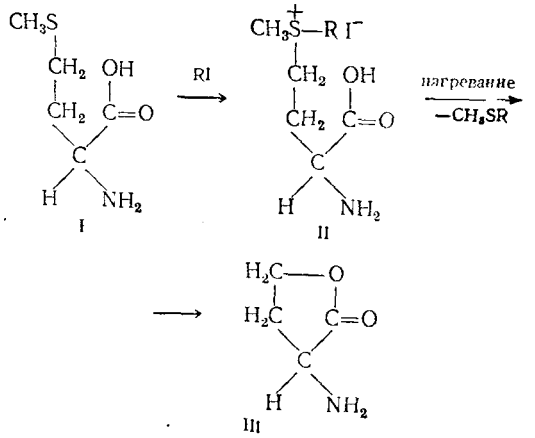
31.46 5′-Адениловая кислота. — Это соединение было выделено Эмбденом в 1927 г. из мышечной ткани. Оно является изомером 3′-адениловой кислоты, полученной из дрожжей. При щелочном гидролизе адениловая кислота из мышц дает аденозин, следовательно, отличается от дрожжевой только положением фосфатной группы. 5′-Адениловая кислота, в отличие от 2′- и 3′-изомеров, способна образовывать комплекс с борной кислотой. Следовательно, *цис*-гликольная

N-Бромсукцинимид расщепляет также триптофанпептидные связи (соединения V—VII). При изучении модельных соединений установлено, что N-бромсукцинимид расщепляет триптофанпептидные связи легче, чем тирозилпептидные. Патчорник (1960) показал, что возможно специфичное расщепление триптофанпептидной связи в глюкагоне, пептидном гипергликемическом-гликогенолитическом гормоне из поджелудочной железы.

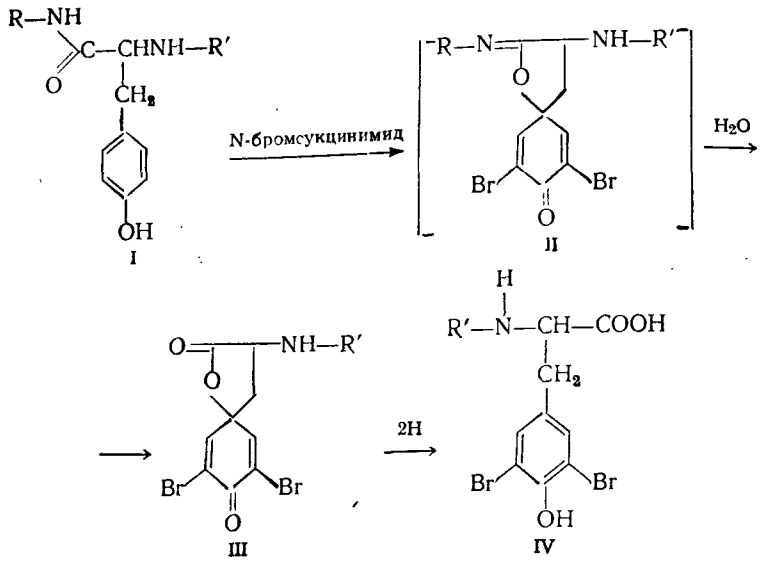
Этот пептид содержит два остатка тирозина и один остаток триптофана и расщепляется N-бромсукцинимидом по триптофановому звену на два фрагмента с выходом 6—14%:



Виткоп (1961) провел селективное расщепление метионилпептидов методом, основанным на наблюдении, что сульфониевые соли метионина II разлагаются с отщеплением серусодержащей группы и образованием лактона гомосерина III:



Наибольший выход был получен при использовании в качестве алкилирующего агента иодацетамида.



Эта реакция была использована для успешного избирательного расщепления шести тирозилпептидных связей в рибонуклеазе (Коэн и Вильсон, 1961).

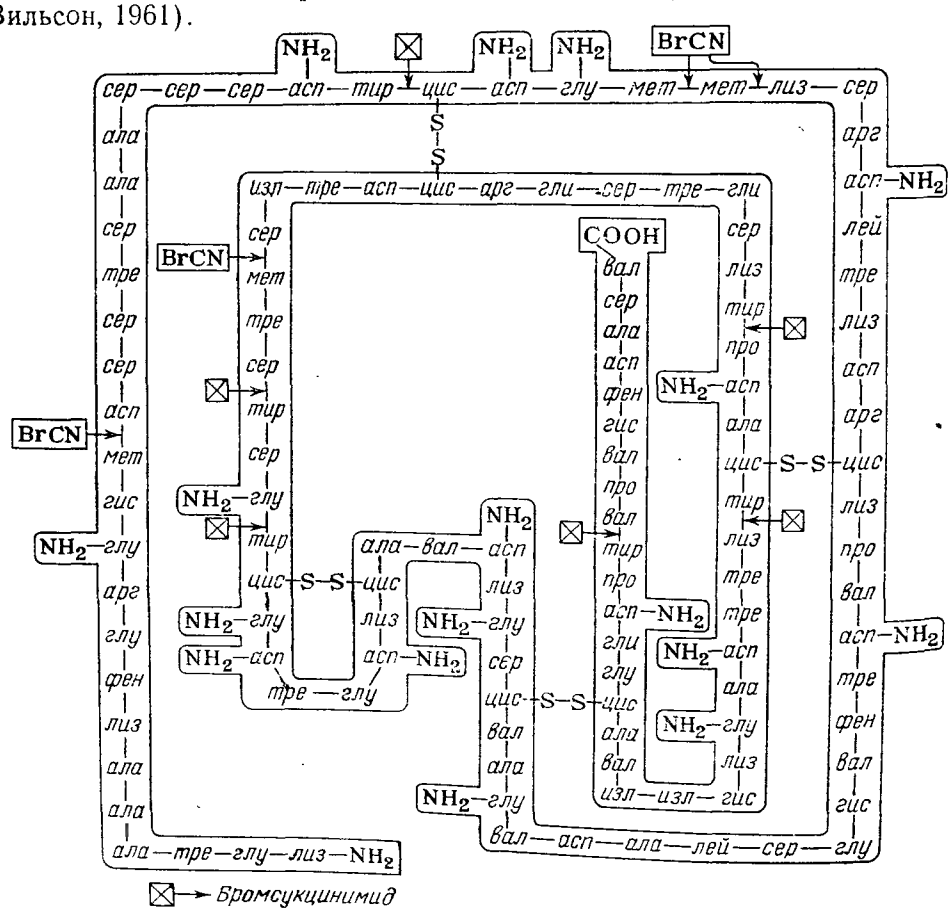


Рис. 27. Селективное расщепление рибонуклеазы.

Данный метод был применен для селективного расщепления четырех метионилпептидных связей в рибонуклеазе. Формула рибонуклеазы, предложенная в 1960 г., была пересмотрена рядом ученых (Анфинсен, Поттс, Бергер, Кук, Смит, Мур, Штейн, Гросс, Виткоп, 1961). В приведенной на рис. 27 новой формуле показаны места расщепления N-бромсукцинимидом и бромцианом.

31.48 Белки вирусов. — Вирус — субмикроскопическое инфекционное тело, которое проходит сквозь фильтр (Беркфельд), задерживающий любую известную живую клетку. Вирусы способны к аутокаталитическому росту и размножению в живых тканях и рассматривались в свое время как наименьшие известные живые организмы. Один из вирусов, вирус табачной мозаики, присутствующий в отфильтрованном соке растений, зараженных табачной мозаикой, был выделен Стенли[1] в кристаллической форме (1935). Установлено, что он является нуклеопротеидом. Его молекулярный вес необычно высок (40 миллионов), содержание нуклеиновой кислоты ~6% по весу. Кристаллический нуклеопротеид весьма инфекционный, его вирусная активность почти параллельна зависимости стабильности от pH. Вещество способно к самовоспроизведению в табачных листьях; из растений, зараженных 1 *мкг* вируса, выделено 2—3 *г* вируса. После работ Стенли было найдено значительное число растительных вирусов и показано, что все они являются нуклеопротеидами (огуречная мозаика, вирус кустистости томатов, картофельный х-вирус, вирус кольцевых пятен табака).

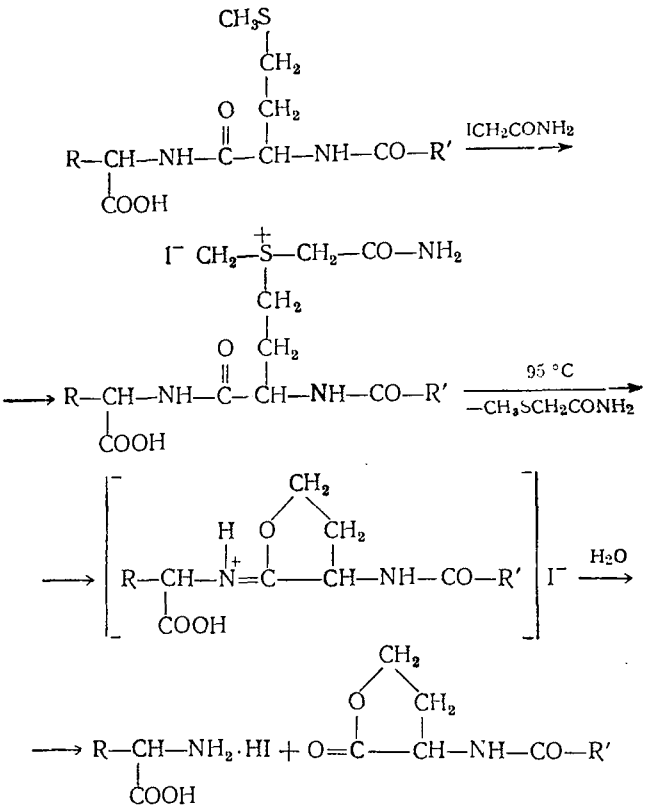
Вирус табачной мозаики может быть расщеплен на неактивный белок и рибонуклеиновую кислоту, которая обладает одной сотой от активности нерасщепленного вируса. Активность вируса зависит от нуклеиновой кислоты, белковый компонент играет вспомогательную роль. Вирусная РНК содержит четыре обычных основания, но мало цитозина и много аденина. Его цепь неразветвлена и состоит из 6500 нуклеотидных звеньев. Субъединица белка вируса табачной мозаики содержит 158 аминокислотных остатков.

Стенли (1960) и Андерер (1960) опубликовали полную и почти полную (соответственно) последовательность аминокислот молекул этого белка.

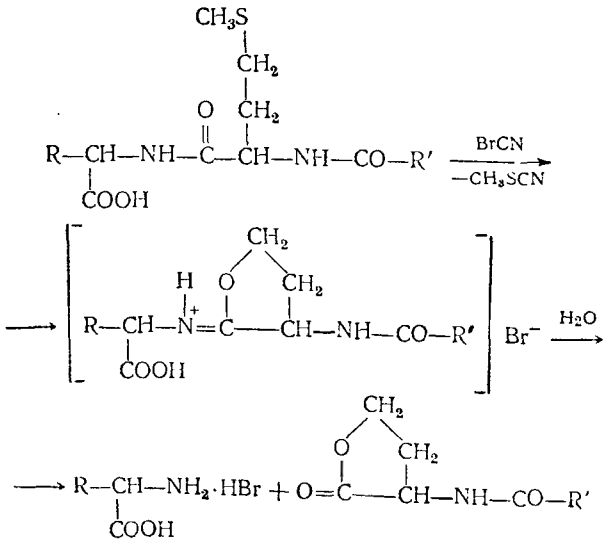
Некоторые вещества, секретируемые патогенными организмами и ответственные за летальный исход, были получены в чистом виде и охарактеризованы как белки. Среди них токсин дифтерии и токсины типа А и В из *Clostridium botulinum*. Они весьма токсичны, так, 1 *мг* токсина ботулизма А достаточно, чтобы убить 30 миллионов мышей. Молекулярный вес токсина 900 000. Аминокислотный состав не дает возможности сказать что-либо о причинах его физиологического действия.

[1] Уэнделл Стенли; родился в 1904 г. в Риджвилле (штат Индиана, США); доктор философии Иллинойского университета (ученик Адамса); лауреат Нобелевской премии 1946 г.

Применение этой реакции для расщепления метионинсодержащих пептидов показано ниже:



В усовершенствованной методике для расщепления метиониновых пептидов (Гросс и Виткоп, 1961) применяется бромциан, реагент, предложенный Брауном (1923) для расщепления тиоэфиров:



2. Да; из 1,2,3-триметилбензола могут образоваться два продукта монозамещения, из 1,2,4-триметилбензола — три, а из 1,3,5-изомера — один.
3. Нужна такая нумерация, так как из 1,2-дипроизводного затем получаются два продукта замещения (3- или 4-, 5- или 6-); из 1,3-изомера получаются три продукта замещения (2- или 4-, 5- и 6-), а из 1,4-изомера (полностью симметричный) — только один.
4. Ответ очевиден из формул.
5. Девять геометрических изомеров, два из которых являются оптически активными энантиомерами (см. 23.11; 29.6).
6. Молекулярное отношение глиоксаль : диацетил : метилглиоксаль должно быть 1 : 1 : 4

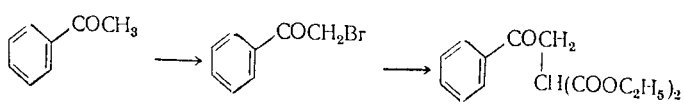
ГЛАВА 17

1. 4-Нитро-1,3-диметоксибензол
2. Замещение в орто-положение к ацетиламиногруппе (более сильный ориентант).
3. Замещение в орто-положение к метильной группе (меньший объем группы).
4. Замещение в орто-положение к метильной группе и в мета-положение к группе $COCH_3$.
5. В мягких условиях — 2-нитрофенол-4-сульфокислота, в более жестких условиях — 2,4-динитрофенол, пикриновая кислота.
6. 2,4,5-Триметилацетофенон.
7. 2,4-Дихлорнитробензол.
8. $C_6H_5COCH_2C_6H_4COCH_2CH_2COOH$ (*п*-).
9. *о*- и *п*-$NO_2C_6H_4CH_2C_6H_4COOH$ (*п*-).
10. 4-$ClC_6H_4CH_2C_6H_4CH_3$-4′.
11. 4-Метил-3′-нитро-4′-оксидифенил.
12. *м*-Нитропроизводное.
13. *м*-Хлорпроизводное.

ГЛАВА 18

1 а) Взаимодействие бензола с *трет*-бутилхлоридом в присутствии 0,4 *моль* $AlCl_3$.
б) Конденсация *трет*-бутилхлорида с *трет*-бутилбензолом в присутствии BF_3 при 25 °С.

2. $(CH_3)_3CCl + C_6H_5CH_3 \xrightarrow{BF_3}$ *п*-$(CH_3)_3CC_6H_4CH_3$; *трет*-бутильная группа устойчива к окислению, поэтому кислоту синтезируют окислением полученного углеводорода.
3. Изопропилбензол получают конденсацией по Фриделю — Крафтсу бензола с $(CH_3)_2CHCl$, $CH_3CH_2CH_2Cl$, $CH_3CH{=}CH_2$ или $(CH_3)_2CHOH$; конденсацией $(CH_3)_2CHC_6H_5$ с CH_3COCl в присутствии $AlCl_3$ с образованием *п*-$(CH_3)_2CHC_6H_4COCH_3$ и превращением последнего с помощью галоформной реакции с NaOCl в *п*-$(CH_3)_2CHC_6H_4COOH$ (обычные окислители реагируют с изопропильной группой).
4. а) $C_6H_5C(CH_3)_3$. в) 1,3,5-Триэтилбензол.
б) *п*-$(CH_3)_2CHC_6H_4CH_2CH_3$. г) *п*-$CH_3C_6H_4COCH_3$.
5. а) $CH_3CH_2CH_2COCl + C_6H_6 \xrightarrow{AlCl_3} CH_3CH_2CH_2COC_6H_5$; восстановление по Клемменсену или по Кижнеру.
б) $CH_3CH_2CH_2CH_2Br + C_6H_5Br + 2Na$.
в) $C_6H_5CH{=}O + BrMgCH_2CH_2CH_3 \xrightarrow{H_2O} C_6H_5CH(OH)CH_2CH_2CH_3 \xrightarrow{\text{дегидратация}}$
$\longrightarrow C_6H_5CH{=}CHCH_2CH_3$; гидрирование.
6. Реакция Фриделя—Крафтса между янтарным ангидридом и бензолом $\longrightarrow$ $C_6H_5COCH_2CH_2COOH$; восстановление по Клемменсену до $C_6H_5CH_2CH_2CH_2COOH$; циклизация в присутствии HF с образованием α-тетралона (или действие $AlCl_3$ на хлорангидрид); взаимодействие с C_6H_5MgBr; дегидратация полученного карбинола; дегидрирование при помощи Se (а также S или Pd—C).
7. 2,7-Диметил- и 1,2,7-триметилнафталин.
8. α-Тетралон:



ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ

ГЛАВА 15

1. Пентен-2 и 1,2-диметилциклопропан обесцвечивают раствор брома, тогда как циклопентан не обесцвечивает. Пентен-2, в отличие от 1,2-диметилциклопропана, дает положительную реакцию с перманганатом на ненасыщенность.
2. У мускона углеродный атом, связанный с метильной группой, является асимметрическим, так как часть кольца, присоединенная к нему с одной стороны, содержит β-кетогруппу, а часть кольца, присоединенная с другой стороны, не содержит. При восстановлении карбонильной группы асимметрия исчезает.
3. Конденсация бутадиена с малеиновым ангидридом; насыщение двойной связи каталитическим гидрированием; гидролиз ангидридной группы.
4. См. т. I, стр. 170, 260, 313, 442, 473.
5. $CH_2{=}O + 2CH_2(COOC_2H_5)_2 \longrightarrow CH_2[CH(COOC_2H_5)_2]_2$ (отщепление H_2O); гидролиз до $CH_2[CH(COOH)_2]_2$; декарбоксилирование в $CH_2(CH_2COOH)_2$.
6. а) $O{=}C{=}C{=}C{=}O + 2H_2O \longrightarrow (HO)_2C{=}C{=}C(OH)_2 \longrightarrow HOOCCH_2COOH$.
   б) малонамид: $H_2NCOCH_2CONH_2$.
7. В *транс*-декалине имеются 1:2-взаимодействия (на расстоянии 2,49 Å) между H-атомами: 9β и 1β; 1α и 2α; 1β и 2α; 1β и 2β; 2α и 3α; 2α и 3β и т. д. Всего их 22, и при энергетическом эквиваленте 1,07 *ккал* на каждое взаимодействие энергия напряжения составляет 23,54 *ккал/моль*. В сумме с шестнадцатью 1:3-взаимодействиями (по 1,07 *ккал*, расстояние 2,50 Å) это дает общую энергию напряжения 40,2 *ккал/моль*.

   В *цис*-декалине имеется двадцать пять 1:2-взаимодействий на расстоянии 2,49 Å, девять 1:3-взаимодействий (2,50 Å) и два трансаннулярных взаимодействия: 1α, 5α (2,0 Å) и 3α, 5α (1,8 Å). Всего насчитывается тридцать шесть взаимодействий при среднем расстоянии 2,46 Å, т. е. с эквивалентом 1,18 *ккал*, откуда общая энергия напряжения составляет 42,5 *ккал/моль*. Вычисление показывает, что *транс*-форма устойчивее на 2,3 *ккал/моль* (экспериментально найденная величина 2,1 *ккал/моль*).
8. В 9β-метил-*транс*-декалине метильная группа расположена аксиально по отношению к обоим кольцам, вследствие чего ее H-атомы отталкиваются аксиальными водородами каждого кольца. В *цис*-изомере ангулярная метильная группа является аксиальной по отношению к одному кольцу, но экваториальной к другому, и, следовательно, увеличение энергии напряжения составляет только половину от предыдущего. Поэтому разница в энергии меньше, чем у незамещенных декалинов.

ГЛАВА 16

1. 1,3-Дикарбоновую кислоту можно получить конденсацией триметилендибромида с метилен-бис-малоновым эфиром $CH_2[CH(COOC_2H_5)_2]_2$ и декарбоксилированием четырехосновной кислоты. Эфир $[CH_2CH(COOC_2H_5)_2]_2$, необходимый для синтеза 1,4-изомера, может быть получен конденсацией $BrCH_2CH_2Br$ с 2 *моль* натриймалонового эфира. Получение метилен-бис-малонового эфира конденсацией формальдегида с диэтиловым эфиром малоновой кислоты приведено в ответе на вопрос 5 к гл. 15.

г) Диазотирование; конденсация по Гаттерману с толуолом в присутствии порошкообразной меди.

д) Ацетилирование; нитрование в орто-положение к ацетилированной аминогруппе; дезацетилирование; диазотирование; гидролиз соли диазония для замены на группу OH; восстановление нитрогруппы.

е) Взаимодействие с бензолсульфохлоридом для получения производного Гинсберга, метилирование этого соединения в щелочном растворе и отщепление бензолсульфонильной группы гидролизом.

7. Превращением в N-нитрозопроизводное, перегруппировкой в 4-нитрозо-N-метиланилин и восстановлением.

8. а) Диазотирование *м*-нитроанилина; реакция Зандмейера с образованием *м*-хлорнитробензола; восстановление.

б) Из *м*-толуидина (который можно получить из *п*-толуидина) путем диазотирования и последующего гидролиза.

в) Превращение *м*-нитроанилина в *м*-хлорнитробензол по способу (а); восстановление; замена NH_2 на Br по реакции Зандмейера.

9. а) Из мезитилена мононитрованием, восстановлением, диазотированием и гидролизом.

б) Из *п*-ксилола путем последовательного нитрования; восстановления; диазотирования и реакции Зандмейера с $Cu_2(CN)_2$

Другой способ: взаимодействие *п*-ксилола с $CH_3COCl+AlCl_3$; окисление гипохлоритом до *п*-ксилолкарбоновой кислоты; получение хлорангидрида и превращение его в амид; дегидратация с помощью уксусного ангидрида. Синтез нитрила из *п*-ксилола через сульфонат протекает с плохим выходом.

в) Монохлорирование *м*-ксилола (или нитрование, восстановление, замещение NH_2 на хлор) и окисление.

г) Из *п*-ксилола; путем сульфирования; щелочного плавления; сочетания с диазотированной сульфаниловой кислотой и восстановления.

д) Ацетилированием толуола в *п*-положение по Фриделю—Крафтсу, затем нитрованием и восстановлением.

ГЛАВА 22

1. Введение в фенол *м*-нитрогруппы понижает $pK_к$ фенола на 2 единицы, а введение *п*-нитрогруппы — на 2,8 единицы; введение этих групп в анилин повышает $pK_о$ анилина соответственно на 1,9 и 3,6 единицы. В орто-ряду нет закономерности: $pK_к$ фенола снижается на 2,8 единицы, а $pK_о$ повышается на 4,9 единицы.

2. Примеры, указанные в этой главе: легучесть *о*-нитрофенола с водяным паром; бóльшая летучесть с водяным паром; более низкая температура плавления и бóльшая растворимость *о*-оксиацетофенонов в лигроне по сравнению с *п*-изомерами. Примеры, приведенные ранее: летучесть ацетоуксусного эфира в енольной форме; отделение *о*-нитроанилина (в виде хелата) от *п*-нитроанилина перегонкой с водяным паром; образование хелатов является причиной нерастворимости *о*-оксиазосоединений в щелочи, летучести их с водяным паром и их низкой температуры плавления по сравнению с *п*-изомерами.

3. Салигенин не растворяется в растворе бикарбоната, но растворим в водных растворах едких щелочей. Из относительно концентрированных растворов салигенин выпадает при подкислении, следовательно, в нем присутствует по крайней мере один фенольный гидроксил. При обработке салигенина HBr одна гидроксильная группа замещается бромом, что доказывает спиртовый, а не фенольный характер этого гидроксила.

4. Получение диметилового эфира пирокатехина (диметилсульфат и щелочь); конденсация его с $CH_3COCl+AlCl_3$; кипячение продукта реакции в бензоле в присутствии $AlCl_3$ для деметоксилирования и восстановление кетогруппы амальгамированным цинком и HCl.

5. а) $C_6H_6 \longrightarrow C_6H_5SO_3H \longrightarrow C_6H_5SO_3Na \longrightarrow C_6H_5OH \longrightarrow C_6H_5OCH_5$ (диметилсульфат и щелочь).

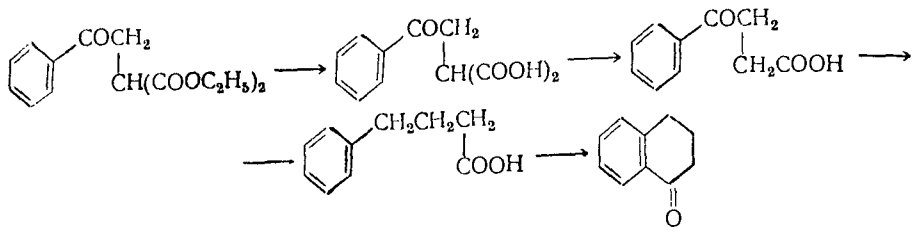
б) $C_6H_5OH \longrightarrow$ 2,4-дисульфонат $\longrightarrow$ пирокатехин-4-сульфонат $\longrightarrow$ пирокатехин.

в) $C_6H_5OH \longrightarrow$ (*о*) $n\text{-}NO_2C_6H_4OH$; отделение *о*-нитрофенола перегонкой с водяным паром; восстановление.

г) $C_6H_5OH + {}^+N_2C_6H_4SO_3^-(n) +$ щелочь $\longrightarrow NaO_3SC_6H_4N=NC_6H_4OH\text{-}(n) \longrightarrow$ сульфаниловая кислота (Na-соль) + *п*-аминофенол.

Другие методы: $C_6H_5OH \longrightarrow$ *п*-нитрозофенол, восстановление; $C_6H_5NO_2 \longrightarrow C_6H_5NHOH \longrightarrow$ *п*-аминофенол).

д) Получение *м*-бензолдисульфокислоты, щелочное плавление последней с образованием резорцина; конденсация с капроновой кислотой ($ZnCl_2$); восстановле-



9. а) Конденсация толуола с хлористым ацетилом ($AlCl_3$); бромирование; кондеисация полученного α-бромкетона с натриевым производным диэтилового эфира метилмалоновой кислоты; превращение в ароматический углеводород через стадию образования производного тетралина.
   б) Повторить весь путь превращений (а), но начальную конденсацию толуола провести с хлористым пропионилом.
10. а) Реакция Вюрца — Фиттига между α-бромнафталином и бромистым метилом (+2Na).
    б) Превращение в α-нафтилмагнийбромид и взаимодействие последнего с $(CH_3)_2SO_4$.
11. Конденсация циклогексанона с C_6H_5MgBr с образованием 1-фенилциклогексанола-1, дегидратация до 1-фенилциклогексена-1; окисление перманганатом для расщепления углеводорода по месту двойной связи и получения $C_6H_5CO(CH_2)_4COOH$; восстановление по Клемменсену или по Кижнеру до $C_6H_5(CH_2)_5COOH$ (более короткий путь приведен в томе I, 8.30).

ГЛАВА 19

1. а) $C_6H_5NH_2 \longrightarrow$ 2,4,6-трибромаиилин; окисление CF_3COOOH.
   б) Ацетилирование; нитрование до 2,4-динитроацетанилида; гидролиз; окисление CF_3COOOH.
2. 1,2,3,5-Тетрахлорбензол.
3. а) 5-Нитро-1-тетралон.
   б) Смесь 2,2′-, 2,4′-, 4,4′-производных.
   в) 3-Хлор-4-метоксинитробензол.

ГЛАВА 21

1. а) $C_6H_5OCH_3 \xrightarrow{HNO_3} o(n)\text{-}O_2NC_6H_4OCH_3 \xrightarrow{H_2} o(n)\text{-}\underset{\text{I}}{H_2NC_6H_4OCH_3}$.

   б) $o(n)\text{-}ClC_6H_4NO_2 \xrightarrow{KOH,\ CH_3OH} o(n)\text{-}O_2NC_6H_4OCH_3 \longrightarrow$ I.

   в) $o(n)\text{-}O_2NC_6H_4OH \xrightarrow{(CH_3)_2SO_4} o(n)\text{-}O_2NC_6H_4OCH_3 \longrightarrow$ I.

2. Окисление первичного амина может привести к отщеплению атома водорода от аминогруппы (образование неустойчивого свободного радикала), а также к атаке реакционноспособного *n*-положения (образование хинона). Стабилизация может быть достигнута получением соли (например, нитрованием в концентрированной серной кислоте), причем образуется понизованная аммониевая группа, обладающая слабой мета-ориентацией. При стабилизации путем превращения в N-ацетильное производное понижается легкость замещения в мета-положение и становится возможным получение орто- и пара-монопроизводных.
3. Сульфат анилина $\longrightarrow$ фенилсульфаминовая кислота $\longrightarrow$ ортаниловая кислота $\longrightarrow$ сульфаниловая кислота. N-Метиланилин $\longrightarrow$ N-нитрозопроизводное $\longrightarrow$ $\longrightarrow$ *n*-нитрозо-N-метиланилин. Хлористый бензолдиазоний + анилин $\longrightarrow$ диазоаминобензол $\longrightarrow$ *n*-аминоазобензол. Аналогичные перегруппировки: фенилгидроксиламин $\longrightarrow$ *n*-аминофенол; гидразобензол $\longrightarrow$ бензидин.
4. Бромирование; гидролиз до *n*-броманилина; диазотирование; гидролиз соли диазония.
5. Диазотирование; реакция Зандмейера с $Cu_2(CN)_2$; гидролиз полученного нитрила для получения 2-метилбензойной кислоты; окисление перманганатом в щелочном растворе.
6. а) Диазотирование; получение *n*-бромтолуола по реакции Зандмейера; окисление
   б) Диазотирование; восстановление сульфитом натрия.
   в) Бромирование (например, бромной водой) с введением атома Br в оба орто-положения к аминогруппе; диазотирование; деаминирование восстановлением H_3PO_2.

ГЛАВА 25

1. а) Окисление *п*-бромтолуола (из *п*-толуидина) при помощи $MnO_2 \longrightarrow H_2SO_4$.
   б) *п*-Ксилол + CO, HCl, $ZnCl_2$—Cu_2Cl_2 (Гаттерман—Кох).
   в) Диметиловый эфир резорцина + HCl, $Zn(CN)_2$ в эфире (Гаттерман—Адамс).
   г) Бромирование *п*-ксилола в боковую цепь с образованием $n\text{-}Br_2CHC_6H_4CHBr_2$ и гидролиз.

3. Группы CH_3, CN, CHO и $COCH_3$ могут быть превращены в карбоксил, который может быть удален декарбоксилированием. Нитрогруппу превращают в аминогруппу, которую элиминируют реакцией деаминирования, группу $-SO_3H$ удаляют гидролизом; фенольный гидроксил удаляют взаимодействием с диэтиловым эфиром фосфористой кислоты и восстановлением продукта реакции литием в жидком аммиаке. Галоиды замещают группами CN, нитрил гидролизуют и полученную кислоту декарбоксилируют; иодиды восстанавливают непосредственно HI; бром может быть удален каталитическим гидрированием.

4. Да: а) $C_6H_5CH{=}C(C_2H_5)CHO$ (10%-ная щелочь).
   б) $C_6H_5CH{=}CH{-}CH{=}CHCOC_6H_5$ (10%-ная щелочь).
   в) $C_6H_5CH{=}CH{-}CH{=}CHCHO$ (конденсация в 70%-ном спирте в присутствии уксуснокислого пиперидина, взятого в качестве катализатора, приводит к фенилпентадиеновому альдегиду, выход которого составляет 50%).

5. Окисление посредством MnO_2—H_2SO_4 для получения *о*-бромбензальдегида; конденсация альдегида с $(CH_3CO)_2O$—CH_3COONa или $CH_2(COOH)_2$ в смеси пиридина с пиперидином.

6. $C_6H_5COCH_3 + BrCH_2COOC_2H_5 + Zn \longrightarrow C_6H_5C(OH)(CH_3)CH_2COOC_2H_5$; дегидратация с образованием $C_6H_5C(CH_3){=}CHCOOC_2H_5$ (или изомера, у которого двойная связь находится в другом месте); гидрирование; гидролиз.

7. Синтез ароматических оксиальдегидов по Реймеру—Тиману; получение ароматических оксикетонов по реакции Фриса; ацилирование фенолов типа резорцина (обладают большой реакционной способностью) при помощи $RCOOH + ZnCl_2$; конденсация диметиланилина с фосгеном с образованием кетона Михлера.

ГЛАВА 27

1. а) β-Ацетонафталин $\longrightarrow$ $\beta\text{-}C_{10}H_7COOH$ $\longrightarrow$ $\beta\text{-}C_{10}H_7COCl$; конденсация с бензолом по реакции Фриделя—Крафтса.
   б) α-Бромнафталин $\longrightarrow$ $\alpha\text{-}C_{10}H_7MgBr$ $\longrightarrow$ $\alpha\text{-}C_{10}H_7COOH$ $\longrightarrow$ $\alpha\text{-}C_{10}H_7COCl$ $\longrightarrow$ $\alpha\text{-}C_{10}H_7CHO$ (реакция Розенмунда или реакция Зонна—Мюллера).
   в) Нафталин-β-сульфокислота $\longrightarrow$ β-нафтол $\longrightarrow$ β-нафтиламин $\longrightarrow$ соль диазония $\longrightarrow$ β-иоднафталин (реакция Зандмейера).
   г) β-Ацетонафталин + CH_3MgBr $\longrightarrow$ $\beta\text{-}C_{10}H_7C(OH)(CH_3)_2$ $\longrightarrow$ $\beta\text{-}C_{10}H_7(C{=}CH_2)CH_3$ $\longrightarrow$ $\beta\text{-}C_{10}H_7CH(CH_3)_2$.

2. а) Сульфирование до кислоты Шеффера (гл. 27.10) и щелочное плавление.
   б) См. гл. 26.4.
   в) Нитрозирование.
   г) Метиловый эфир + CH_3COCl ($AlCl_3$ в $C_6H_5NO_2$) $\longrightarrow$ 6-ацето-2-метоксинафталин; восстановление по Клемменсену и деметилирование.
   д) Клайзеновская перегруппировка аллилового эфира β-нафтола и гидрирование двойной связи в боковой цепи.

3. а) Нитрование и восстановление.
   б) Реакция Фриделя—Крафтса с хлористым ацетилом в нитробензоле и окисление гипохлоритом в 6-ацетопроизводное.
   в) Сульфирование до 2-метилнафталин-6-сульфокислоты; щелочное плавление до нафтола; реакция Бухерера с бисульфитом аммония.

4. а) При нитровании α-нитронафталина образуется смесь, из которой легко выделяют высокоплавкое 1,5-динитросоединение, восстанавливаемое в 1,5-диамин.
   б) Путем дибромирования α-нафтиламина получают 2,4-дибромпронзводное (сравнить с получением динитропроизводных α-нафтола), из которого после диазотирования и деаминирования образуется 1,3-дибромнафталин.
   в) α-Нафтиламин $\longrightarrow$ α-нафтол $\longrightarrow$ 2,4-дисульфокислота $\longrightarrow$ 2,4-динитро-1-нафтол (желтый Марциуса) $\longrightarrow$ 2,4 диамино-1-нафтол.

5. При взаимодействии нафталина с янтарным ангидридом образуется трудноразделимая смесь 1- и 2-нафтилпропионовых кислот. При восстановлении этой смеси по Клемменсену получается смесь двух нафталинмасляных кислот, каждая из которых при циклизации с жидкой HF дает кетотетрагидрофенантрен. Из обоих изомеров при восстановлении получается тетрагидрофенантрен, из которого дегидрированием (Se или Pd—C) получают фенантрен.

6. Кислота растворяется в растворе бикарбоната; фенол нерастворим в бикарбонате, но растворяется в растворе щелочи; эфир нерастворим в водной щелочи на холоду, но если смесь нагреть или дать постоять, то он переходит в раствор. Кетол нейтрален и не гидролизуется; его можно идентифицировать в виде озазона.
7. α-Нафтол: C_6H_6 + ангидрид янтарной кислоты $(+AlCl_3) \longrightarrow C_6H_5COCH_2CH_2COOH$; восстановление до $C_6H_5CH_2CH_2CH_2COOH$; циклизация в присутствии HF с образованием α-тетралона; дегидрирование.
β-Нафтол: $CH_3OC_6H_5 \longrightarrow CH_3OC_6H_4COCH_2CH_2COOH \longrightarrow CH_3OC_6H_4(CH_2)_3COOH \longrightarrow$ $\longrightarrow$ 7-метокси-1-тетралон (с HF); восстановление кетогруппы по Клемменсену; дегидрирование; деметилирование.
8. Как у *п*-аминофенола, так и у его диацетильного производного ориентирующее влияние N-содержащей группы сильнее, чем влияние О-содержащей группы. Однако ацетилирование в водном растворе приводит к образованию n-$HOC_6H_4NHCOCH_3$, у которого свободный гидроксил конкурирует в реакциях замещения с более слабой ацетиламиногруппой. Поэтому бромирование приводит к 2-бром-4-ацетиламинофенолу, который после гидролиза превращается в 2-бром-4-аминофенол.

ГЛАВА 23

1. $C_6H_5NH_2 \longrightarrow C_6H_5NHCOCH_3 \longrightarrow n\text{-}BrC_6H_4NHCOCH_3 \longrightarrow n\text{-}BrC_6H_4NH_2 \longrightarrow$ $\longrightarrow n\text{-}BrC_6H_4N_2^+Cl^-(+KI) \longrightarrow n\text{-}BrC_6H_4I$.
2. $C_6H_5CH_2Cl \longrightarrow C_6H_5CH_2OH$.
$C_6H_5CHCl_2 \longrightarrow [C_6H_5CH(OH)_2] \longrightarrow C_6H_5CHO$.
$C_6H_5CCl_3 \longrightarrow [C_6H_5C(OH)Cl_2 \longrightarrow C_6H_5COCl] \longrightarrow C_6H_5COOH$.
3. а) $CH_3C_6H_5 + CH_2O + HCl(ZnCl_2) \longrightarrow n\text{-}CH_3C_6H_4CH_2Cl$; гидролиз (следует ожидать, что в смеси будет преобладать *п*-изомер).
б) $n\text{-}ClC_6H_4Br \longrightarrow n\text{-}ClC_6H_4MgBr[+(CH_3)_2SO_4] \longrightarrow n\text{-}ClC_6H_4CH_3(+2Li) \longrightarrow$ $\longrightarrow n\text{-}LiC_6H_4CH_3(+HCHO) \longrightarrow n\text{-}HOCH_2C_6H_4CH_3$.
4. Хлорметилирование *п*-ксилола.
5. $C_6H_5OCH_3 + Br_2 \longrightarrow n\text{-}BrC_6H_4OCH_3 \longrightarrow$ 2-нитро-4-броманизол $\longrightarrow$ $\longrightarrow$ 2-амино-4-броманизол.
6. Превращение в нитрил; гидролиз; декарбоксилирование. Применимо также каталитическое гидрирование.
7. Получение 4-бромпроизводного; образование гриньяровского соединения и взаимодействие последнего с двуокисью углерода; хлорирование; получение литиевого производного и взаимодействие с двуокисью углерода; превращение хлор- или бромпроизводного в нитрил (цианид меди в пиридине); гидролиз.

ГЛАВА 24

1. Из *м*- и *п*-ксилола ацетилированием по Фриделю—Крафтсу с последующим окислением гипогалогенитом.
2. Нафталин $\longrightarrow$ фталевый ангидрид $\longrightarrow$ фталимид $\longrightarrow$ фталаминовая кислота $\longrightarrow$ $\longrightarrow$ антраниловая кислота.
3. Нитрование толуола и разделение орто- и пара-изомеров фракционированием; *п*-нитротолуол $\longrightarrow$ *п*-толуидин $\longrightarrow$ N-ацетил-*п*-толуидин; бромирование в орто-положение к ацетиламиногруппе; гидролиз; диазотирование; деаминирование до *м*-бромтолуола; получение гриньяровского соединения и действие на него CO_2.
4. Сложные эфиры плавятся при значительно более низкой температуре и более резко, чем соответствующие кислоты; высокоплавящиеся кислоты при нагревании часто декарбоксилируются или дегидратируются, превращаясь в ангидриды.
5. По аналогии с поведением ацетанилида следует ожидать, что бромирование N-ацетильного производного антраниловой кислоты приведет к образованию 2-ацетиламино-5-бромбензойной кислоты. Последнюю дезацетилируют, затем диазотируют и полученную соль диазония обрабатывают $Cu(NH_3)_2OH$.
6. а) Реакцией Фриделя—Крафтса между янтарным ангидридом и толуолом и восстановлением затем по Клемменсену.
б) $C_6H_5(CH_2)_4COCl + C_6H_6(AlCl_3) \longrightarrow C_6H_5(CH_2)_4COC_6H_5$; восстановление по Клемменсену $\longrightarrow C_6H_5(CH_2)_5C_6H_5$. Требующаяся δ-фенилвалериановая кислота может быть получена из альдегида коричной кислоты и малоновой кислоты или из фенилмагнийбромида и циклопентанона.
в) Пиролизом кальциевой соли дикислоты о-$HOOCCH_2C_6H_4CH_2CH_2COOH$ или конденсацией диэфира этой кислоты по Дикману.

II ЭНЕРГИИ СВЯЗЕЙ*

Связь	Тип	Энергия ккал/моль	Связь	Тип	Энергия ккал/моль
C—H	R—H	87	O—H	H_2O	111
C—C	$RCH_2—CH_2R'$	59	O—O	H_2O_2	33
C=C	RCH=CHR′	100		O_2	96
C≡C	CH≡CH	194	N—H	NH_3	84
C—O	$CH_3—OCH_3$	74	N—N	$H_2N—NH_2$	32
C=O	$CH_2=O$	164	N=N	RN=NR′	100
	RCH=O	171	N≡N	N_2	226
	$R_2C=O$	174	N—F	NF_3	56
C—N	$CH_3—NH_2$	55	N—Cl	NCl_3	37
	$CH_3—NHCH_3$	53	S—H	H_2S	81
C=N	RN=CHR′	147	S—S	S_8	48
C≡N	HC≡N	207	S—Cl	S_2Cl_2	61
	RC≡N	213	S—Br	S_2Br_2	51
C—S	$CH_3—SCH_3$	52	F—F	F_2	37
C=S		114	Cl—Cl	Cl_2	58
C—Si	C—Si	66	Br—Br	Br_2	46
Si—Si	Si	50	I—I	I_2	36
C—F	$CF_3—F$	93	Cl—F	ClF	61
C—Cl	$Cl_2CH—Cl$	70	Cl—Br	BrCl	52
C—Br	$Br_2CH—Br$	58	I—Cl	ICl	50
C—I	$I_2CH—I$	43	I—Br	IBr	42
H—H	H_2	103	Li—Li	Li	26,5
Водородная связь		2—10	Na—Na	Na	18
H—F	HF	135	K—K	K	13
H—Cl	HCl	103	Li—H	LiH	58,5
H—Br	HBr	87,5	Na—H	NaH	48
H—I	HI	71	K—H	KH	44

* Данные заимствованы из работ: Huggins M. L., J. Am. Chem Soc., 75, 4123 (1953); Pauling L., The Nature of the Chemical Bond. 3d ed., 1960.

I. ДЛИНЫ СВЯЗЕЙ

(звездочкой обозначены гибридизованные связи)

Связь	Тип	Длина A°	Связь	Тип	Длина A°
C—C	R—R	1,54	C—N	$(CH_3)_3N$	1,47
C—C	Ar—R	1,54	C—N	CH_3NO_2	1,46
C—C	Циклопропан	1,53	*C—N	Тринитробензол	1,4
C—C	$CH_3CH{=}CHCH_3$	1,54	C—N	$H_2N{-}CHRCOOH$	1,47
*C—C	$CH_3C{\equiv}N$	1,49	C≡N	$HC{\equiv}N$	1,15
*C—C	$CH_3C{\equiv}CCH_3$	1,47	*C···$\overset{+}{N}$	Диазометан	1,34
*C—C	$C_6H_5{-}C_6H_5$	1,48	*C···$\overset{+}{N}$	Мочевина	1,37
*C—C	$CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2$ (2,3—связь)	1,46	*C···N	Пиридин	1,37
*C—C	Фуран (β, β—связь)	1,46	C—S	CH_3SCH_3	1,82
*C—C	Тиофен (β, β—связь)	1,44	*C=S	CS_2	1,54
*C—C	O=CH—CH=O	1,47	C—F	CH_3F	1,42
*C—C	$N{\equiv}C{-}C{\equiv}N$	1,37	C—F	CCl_2F_2	1,35
*C—C	$HC{\equiv}C{-}C{\equiv}CH$	1,36	C—Cl	CH_3Cl	1,77
C=C	$R_2C{=}CR_2$	1,33	C—Cl	$(CH_3)_3CCl$	1,78
C=C	$CH_2{=}C{=}CH_2$	1,31	*C—Cl	$CH_2{=}CHCl$	1,69
*C···C	Бензол	1,40	*C—Cl	C_6H_5Cl	1,70
*C···C	Нафталин	1,36; 1,39	C—Cl	$HC{\equiv}CCl$	1,68
C≡C	$RC{\equiv}CR$	1,20	C—Cl	$N{\equiv}CCl$	1,67
C≡C	$C_6H_5C{\equiv}CC_6H_5$	1,19	C—Br	CH_3Br	1,91
C—H	CH_4	1,09	*C—Br	$CH_2{=}CHBr$	1,86
C—H	$CH_2{=}CH_2$	1,09	C—I	CHI_3	2,12
*C—H	$HC{\equiv}CH$	1,05	*C—I	$CH_2{=}CHI$	2,03
*C—H	$HC{\equiv}N$	1,05	O—H	H_2O	0,96
C—O	CH_3OCH_3	1,42	N—H	NH_3	1,01
C—O	$CH_3{-}ONO_2$	1,43	N—O	$CH_3O{-}NO_2$	1,36
C—O	Диоксан	1,46	N—N	Вычислено	1,40
C=O	$CH_2{=}O$	1,21	N=N	$C_6H_5N{=}NC_6H_5$ (*цис и транс*)	1,23
*C=O	CCl_3CHO	1,15			
*C=O	CO_2	1,16	*$\overset{+}{N}$···N	Диазометан	1,13
*C···O^-	Карбонат-ион	1,30	S—H	H_2S	1,35
*:C=O:	CO	1,13	S—S	CH_3SSCH_3	2,04
*C=O	C_3O_2	1,20			

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

Жирным шрифтом выделены страницы, где помещены биографические данные; звездочкой помечены страницы, где ученый упоминается как глава научной школы.

Абдергальден (Abderhalden) 433*
Абель (Abel) 682
Авери (Avery) 565, 566
Агава (Agawa) 691
Агрикола 61
Адамс (Adams) 36, 63*, 303, 369, 424, 608*, 609, 727*
Адгикари (Adhikari) 562
Адкинс (Adkins) 255, 506*, 618*
Айлер (Isler) 435
Акаберн (Akaberi) 676, 684
Акаги (Akagi) 425
Аккер (Acker) 185, 619
Александер (Alexander) 308, 423
Аллен (Allen) **165**, 394, 563
Аллингер (Allinger) **43**, 50, 51, 509
Алдер (Alder) 27, 64, 157, 287, 393, 418, 419, 459, 460, 473, 498, 500, 503
Амадори (Amadori) 522, 563
Ананченко 107
Андерер (Anderer) 727
Андерсен (A. G. Andersen) **491**, 493, 559
Андерсен (G. W. Andersen) 667, 668, 671
Андерсен (R. J. Anderson) 559, 606, 607
Анселл (Ansell) 419
Антонов 91
Анфинсен (Anfinsen) 727
Аншютц (Anschütz) 391
Ардао (Ardao) 423
Аренс (Arens) 34, 668
Аригони (Arigoni) 628
Армстронг (Armstrong) **118**, 121, 122, 581*
Армстронг (E. F. Armstrong) 515
Арндт (Arndt) 13, 27, 395
Арно (Arnaud) 602
Арнольд (Arnold) 26*
Асахина (Asahina) 346, 347
Асселино (Asselineau) 608
Аткинсон (Atkinson) 256, 495
Ауверс (Auwers) 14*, 52, 374, 437

Баер (Baer) 620, 622
Бадер (Bader) 431
Байер (Baeyer) 11, 38, 40, 41, 44, 71, 113, 115, 118, 121, 122, 148, 521
Баллу (Ballou) 622
Бальбиано (Balbiano) 648
Бамбергер (Bamberger) **206**, 208, 234, 250, 428*, 435, 436
Баннетт (Bunnett) **194**, 280, 399
Бантинг (Banting) 682
Барбье (Barbier) 611, 608, 612, 613
Барджер (M. Barger) 665*, 646
Бардолф (Bardolph) 550
Баркер (C. C. Barker) 155
Баркер (S. A. Barker) 611
Барлтроп (Barltrop) 382, 384
Барнетт (Barnett) 485*
Барт (Bart) 255
Бартлетт (Bartlett) 56*, 57, 128*, 129*, 156, 209*, 251*, 263, 279*, 290*, 300, 339*, 485*
Бартон (Barton) 34, 49, 91, 437
Батлер (Butler) 611
Бауманн (Baumann) 149, 276
Баур (Baur) 204
Бахман (Bachmann) 103, 217*, 255, 340*
Бевин (Bavin) 226

III. ЭНЕРГИИ РЕЗОНАНСА

Соединение	Энергия ккал/моль	Соединение	Энергия ккал/моль
Ацетамид	17	Этилацетат	18
Уксусная кислота	14	Фуран	22
Уксусный ангидрид	30	Индол	49
Ацетофенон	37	Нафталин	61
Анилин	40	Фенантрен	92
Антрацен	84	Фенол	36
Азулен	37	Фенилацетилен	35
Бензол	36	Пиридин	43
Бутадиен	3,5	Пиррол	24,5
Двуокись углерода	27	Хинолин	69
Окись углерода	105	*транс*-Стильбен	78
Циклогексадиен-1,3	1,8	Стирол	38
Циклооктатетраен	6	Тиофен	28
Циклопентадиен	2,9	Толуол	35
2,3-Диметилбутадиен-1,3	2,9	1,3,5-Трифенилбензол	150
Дифенил	71,5	Трополон	22

IV. СВОЙСТВА РАСТВОРИТЕЛЕЙ

Растворитель	Электрическая проницаемость	Растворимость в воде при 20 °С %	Растворитель	Электрическая проницаемость	Растворимость в воде при 20 °С %
HCN (жидк.)	95	∞	Пиридин	12,5	∞
Вода	81,1	—	Анилин	7,2	3,49
Муравьиная кислота	47,9	∞	Уксусная кислота	7,1	∞
Нитрометан	39,4	Слабо	Этиламин	6,3	∞
Ацетонитрил	38,8	∞	Хлорбензол	5,9	Нераств.
Нитробензол	36,1	0,19	Хлороформ	5,0	0,82
Метанол	33,7	∞	Эфир	4,3	7,5
Этанол	25,7	∞	Триэтиламин	3,1	∞ <19 °С
Аммиак (жидк.)	21	∞	Диоксан	2,3	∞
Ацетон	21,4	∞	Бензол	2,3	0,06
Уксусный ангидрид	20,5	12	Четыреххлористый углерод	2,2	0,1
н-Бутанол	17,8	8,3	Пентан	1,8	Нераств.

V. ИНДУКЦИОННЫЕ ЭФФЕКТЫ (АЛИФАТИЧЕСКИЙ РЯД)

Электроноакцепторные группы: $Cl > Br > I > CCH_3 > OH > C_6H_5 > CH = CH_2 > H$
Электронодонорные группы: $(CH_3)_3C > (CH_3)_2CH > CH_3CH_2 > CH_3 > H$

VI. ВЕЛИЧИНЫ ЭЛЕКТРООТРИЦАТЕЛЬНОСТИ

F	4,0	S	2,5	B	2,0
O	3,5	C	2,5	Sn . . .	1,7
N	3,0	I	2,4	Al . . .	1,5
Cl	3,0	P	2,1	Mg . . .	1,2
Br	2,8	H	2,1	Na . . .	0,9

Ваннагат (Wannagat) 254
Ван-Слайк (Van Slyke) 640, 641
Ван Тамелен (Van Tamelen) **484**
Вант-Гофф (van't Hoff) 538, 539, 639
Ванцлик (Wanzlick) 28, 29
Варбург (Warburg) **703**
Вассерман (Wasserman) 33, **80**, 691
Вебстер (Webster) 686
Веерман (Weermann) 530
Вейганд (Weygand) **370**, 410, 521, 522, 531, 665, 669, 671, 677, 715
Вейнберг (Winberg) 182
Вейткемп (Weitkamp) **593**
Вейц (Weitz) 399
Вёлер (Wöhler) 111, 389, 546
Веллюз (Velluz) 103, 626
Вендлер (Wendler) 217
Венкатесварлу (Venkateswarlu) 423
Веннесланд (Vennesland) **710**
Венхем (Wenham) 448
Веркаде (Verkade) **219**
Верле (Werle) 686
Вернер (Werner) 128*, 449*
Верхоек (Verhoek) 399
Вессели (Wessely), **436**, 678*
Вест (West) 323, **497**
Вестерберг (Vesterberg) 152, 303*
Вестхеймер (Westheimer) 710
Виберг (Wiberg) 9
Вибо (Wibaut) **118**, 131, 138
Вигас (Viegas) 62
Видцингер (Widzinger) 128
Виланд (G. Wieland) 236, 381, 424*, 437*, 608, 666*, 712*
Виланд (T. Wieland) 666, 669, 670
Вилдирс (Wildiers) 558
Виллигер (Villiger) 11, **71**
Вилкокс 28
Вильгеродт (Willgerodt) **330**, 353, 395, 396
Вильсмейер (Wilsmeier) 378
Вильсон (Wilson) 61, 724
Вильштеттер (Willstätter) **29**, 84, 87, 119, 120, 121, 186*, 348*, 409, 478, 482, 498, 567, 658
Виндаус (Windaus) **42***, 81*, **100**, 483, 623*, 626
Винзор (Winzor) 427
Винтерштейнер (Wintersteiner) **96**
Висванат (Wiswanathe) 634
Вислиценус (Wislicenus) 38*, 348, 355, 451*
Виткоп (Witkop) **437**, 723, 725, 726, 727
Виттиг (Wittig) **17***, 22, 23, 24, 209, 267, 269, 276, 277, 278, 280, 281, 322, 323, **444**, 495, 503, 580, 583, **607**, 612
Воган (Vaughan) 666
Волфром (Wolfrom) **293***, 554, 566, **637**
Воль (Wohl) 528, 529, 531, 533, **708***
Вольман (Wolman) 671
Вольпин 476
Вольтиус (Wolthius) 278
Вольф (Wolff) 579
Ворожцов 462
Воскресенский 401
Врени (Wrenn) 615*
Вуд (Wood) 225, **569**
Вудворд (Woodward) **98**, 101, 244* 375, 475, 480*, 669
Вульфсон 68, 91, 383, 676, 677
Вюрц (Würtz) 158, 174, 183, 321

Габер (Haber) 205
Габриэль (Gabriel) 339, 364, 383, **645**
Гадамер (Gadamer) **547**
Гала (Hala) 57
Гамильтон (Hamilton) 185*, 593*
Гамметт (Hammett) 129, 331, 335
Гансалус (Gunsalus) **617**
Ганстон (Gunstone) 582, 583, 591
Ганч (Hantzsch) 14, 77**, 248, 251*
Гаони (Gaoni) 509
Гарден (Harden) 461, **703**
Гарднер (Gardner) **19**, 64
Гаттерман (Gattermann) **208**, 253, 366, 367, 368, 369, 377, 378, 379
Гаффрон (Gaffron) **568**
Гейдельбергер (Ch. Heidelberger) 120, **715**
Гейдельбергер (M. Heidelberger) **565**, 566
Гейтер (Geuther) 13, 181
Гендерсон (Henderson) 237, 656*
Гендриксон (Hendrickson) 261
Генслер (Gensler) **583**, 585
Герсман (Gersmann) 300
Гетинг (Gething) 329
Геш (Hoesch) **379**
Гиббс (Gibbs) 338
Гильман (Gilman) 321, 323, 324, 458*
Гинсберг (Hinsberg) 216, 230, 472
Годшо (Godchot) 84
Голден (Golden) 183
Голлеман (Holleman) **138**
Гольдшмидт (S. Goldschmidt) **299**, 383
Гомберг (Gomberg) 255, 256
Гомолка (Homolka) 290
Гомпнер (Gompper) 176
Гор (Gore) 326
Горвин (Gorvin) 315
Горовиц (Haurowitz) **640**
Гоуринг (Goering) **92**, 164

Безекен (Böeseken) **41**, 219*, 513
Бейерман (Beyerman) 665
Бейли (Bailey) 351, 435*, **460**
Бек (Becke) 328
Бекман (Beckmann) 387
Белл (Bell) 685
Бёме (Böhme) 295
Бемфорд (Bamford) 217
Бендер (Bender) 698
Бенедикт (Benedikt) 284
Бенерджи (Benerjee) 103
Бенкезер (Benkeser) **458**
Бенсон (Benson) 92, **185**
Бент (Bent) 76
Бербер (Berber) 677
Бергельсон 573, 580, 583, 584, 588, 607
Бергер (Berger) 727
Бергман (W. Bergmann) **623**
Бергманн (E. D. Bergmann) **159**, 324, 675, 697, 699
Бергманн (M. Bergmann) **661**
Бердон (Burdon) 603
Беринтер (Beringer) 283, **332**, 495
Беркли (Barkley) 101
Беркович (Berkowitz) 71
Беркфельд (Berkfeld) 727
Берсон (Berson) 25*
Бертелли (Bertelli) 504
Бертло (Berthelot) 155, 364*
Берч (Birch) 104, 106, 108, 184, 488
Бехштрем (Bächström) 388
Бил (Beal) 577*
Биллмен (Billman) 216
Биркофер (Birkofer) 662
Блан (Blanc) 68, 319
Бланже (Blangey) 449, 462
Блаттер (Blatter) 336
Блик (Blicke) 65*, 665
Бликс (Blix) 624
Блоджет (Blodgett) 598
Бломквист (Blomquist) 31, 79, 91, 157, 283, 366, 459, 460, 500, 505*, 653*
Блох (Bloch) 613, **628**
Блу (Blout) **694**, 696
Блэкуэлл (Blackwell) 172
Блэр (Blair) 366
Богерт (Bogert) 565*
Боданский (Bodanzsky) 669
Бойер (Boyer) 223, **397**
Бойленд (Boyland) **461**
Боллс (Balls) **698**
Боссар (Bossard) 496
Ботнер-Бай (Bothner-By) 108
Боуз (Bose) 664
Боумен (Bowman) 609
Брайс (Brice) 534
Браканно (Bracannot) 629
Бранд (Brand) 503
Бранденбергер (Brandenberger) 336
Брауде (Braude) 381
Браун (C. J. Brown) 182
Браун (H. C. Brown) 129, 141, 164, 370
Браун (J. B. Brown) 576, **577**
Браун (W. H. Brown) 611
Браун (von Braun) 499*, 726
Бреннер (Brenner) 637, 652, 671
Бреслоу (A. Breslow) **708**
Бреслоу (R. Breslow) **480**
Бригл (Brigl) 548, 549, 550
Бриттон (Britton) **279**
Брокман (Brockmann) 304*, **433**, 434, 626, 690
Бромер (Bromer) 665
Брукнер (Bruckner) 696
Брукс (Brooks) 329
Брусон (Bruson) **171**
Брутшер (Brutscher) **54**
Брэгг (Bragg) 41, 114
Брэдли (Bradley) **213**
Брюис (Bruice) **698**
Брюстер (D. Brewster) 266, 267
Брюстер (R. Brewster) **260**
Буассона (Boissonas) 666, 686
Буво (Bouveault) 558, 651
Бунзен (Bunsen) 366*
Бургштадер (Burgstahler) **308**, 309
Бурке (Burke) **293**
Буркхалтер (Burckhalter) 382
Бутенандт (Butenandt) 611, 613, 614, 626
Бухерер (Bucherer) **451**, 452, 462, 463, 646
Бухманн (Buchmann) **8***
Бухмен (Buchman) **499**
Бухта (Buchta) 173, 350, 590
Быу-Хой (Buu Hoi) **315**, 588
Бэддили (Baddiley) **712**, 723
Бэддли (Baddeley) **169**, 447
Бэджер (Badger) **210**, 588
Бэкер (Baker) 32*, 310, 342, 343, 382, 495, 496, **507**
Бэли (Baly) 435*
Бюхнер (Buchner) **8**, 478, 493, 697

Вагнер 16, 24, 164, 217
Вазер (Waser) 84, 120
Вайсбергер (Weissberger) 390
Вакаматсу (Wakamatsu) 647
Вакиль (Wakil) 716
Валлах (Wallach) 211, 492*, 516*
Валленфельс (Wallenfels) **416**, 417, **427**
Вальбаум (Wahlbaum) 44
Вальборский (Walborsky) **25**, 584

Егер (Yager) 613
Изелин (Iselin) 663
Иллуминати (Illuminati) 234
Инг (Ing) 663
Ингольд (Ingold) 14, 76*, 126, 208, 247, 436, 637
Иодко 68, 383
Иосида (Ioshida) 428
Иохимс (Iochims) 527
Иоэ (Yohe) 300
Ипатьев 163
Ирвин (Irvine) 548
Истебл (Estable) 423
Ито (Ito) 691
Иттнер (Ittner) 597

Кава (Cava) 217, 444, 502
Кальвин (Calvin) 376, 568, 571
Калькотт (Calcott) 161
Камен (Kamen) 568
Камминг (Cumming) 210
Каннициаро (Cannizzaro) 179, 341, 365
Караш (Kharasch) 223, 316, 326, 698*
Карбони (Carboni) 506
Кармак (Carmack) 94*
Карпино (Carpino) 671
Каро (Caro) 112, 191
Карозерс (Carothers) 63
Каррер (P. Karrer) 550, 637, 703, 704
Каррер (M. Karrer) 423
Картер (Carter) 391, 604*, 622, 649
Кастеллуччи (Castellucci) 36
Кауфман (Kauffmann) 250
Кац (Katz) 503, 507
Кацояннис 682
Качальский (Katchalski) 696
Кегль (Kögl) 424, 425, 626*
Кейлин (Keilin) 709, 710
Кейн (Cain) 424
Кейтс (Kates) 563
Кекуле (Kekule) 110, 112, 113, 116, 117, 118, 119, 121, 122, 124, 164, 187, 188, 440, 481
Келли (Kelly) 52
Келлоу (Callow) 611, 612
Кемпбелл (Campbell) 242
Кендалл (Kendall) 96, 97, 683
Кендрью (Kendrew) 694, 695
Кениг (König) 494
Кенигс (Koenigs) 514
Кеннер (Kenner) 169*, 180
Кениэлл (Cannell) 221
Кериер (Körner) 115, 116, 124
Кертеш (Kertesz) 702
Кертин (Curtin) 208, 307
Кершбаум (Kerschbaum) 45
Кидд (Kidd) 663
Киддер (Kidder) 616
Кижнер 56, 59, 67, 172, 588, 589, 590
Кили (Kealy) 422, 474
Килиани (Kiliani) 100*, 511, 525, 526
Кильпатрик (Kilpatrick) 54
Кинг (King) 478*, 555
Кистяковский 15, 122, 496*
Клайвер (Kluyver) 559
Клайзен (Claisen) 38, 305, 306, 307, 308, 379, 397, 437, 442
Кларк (Clark) 580
Клаус (Claus) 118
Клеве (Cleve) 464, 465, 466
Клейнберг (Kleinberg) 476
Клемент (Clement) 421
Клеммепсен (Clemmensen) 171, 172, 173, 188, 293, 354, 355, 432, 440, 495
Кленк (Klenk) 622, 623
Клигер (Klieger) 665
Клосс Г. и Клосс Л. (G. Closs a. L. Closs) 17, 18, 25, 479
Кневенагель (Knoevenagel) 505
Кнорр (Knorr) 514, 561*
Кобза (Kobza) 298
Ковач (Kovacs) 696
Кокер (Coker) 653
Колка (Kolka) 145, 293
Колли (Collie) 581*
Коль (Cole) 117
Кольбе (Kolbe) 118*, 341, 344
Кон (Cohn) 656
Конант (Conant) 213*, 405*
Кондон (Condon) 129
Конради (Conradi) 300
Конрой (Conroy) 307
Коппелер (Koppeler) 684
Коппингер (Coppinger) 300, 301
Корана (Khorana) 242, 701, 712
Кордо (Cordeau) 203
Кори (Corey) 693, 723
Корнблюм (Kornblum) 384
Корнфорт (Cornforth) 628
Косовер (Kosower) 37, 38
Коттл (Cottle) 11, 12
Коулер (Kohler) 12, 84, 160*, 166, 389
Коулмен (Coleman) 550
Коулсон (Coulson) 490
Коуп (Cope) 20*, 85, 86, 88, 89, 91, 121, 308*
Коффман (Coffman) 30, 65
Кох (Koch) 366, 367, 368, 465
Кочешков 477
Коэн (Cohen) 723, 724
Крам (Cram) 43*, 183, 273*, 527
Крамер (Cramer) 701, 702

Гофман (A. W. Hofmann) 111, 112, 182, 244, 302, 341, 356, 357, 373, 374, 411, 412, 528*, 530
Гофман (K. H. Hofmann) 19, 36, 685, 686
Грам (Gram) 609
Гребе (Greabe) 366, 440
Гредуэл (Gradwell) 288
Грехем (Graham) 10
Грешам (Grescham) 70
Грин (Greene) 300, 339
Гринштейн (Greenstein) 644, 645
Гриньяр (Grignard) 10, 32, 107, 172, 174, 175, 177, 222, 278, 321, 322, 354, 371, 372, 388, 414, 450, 469, 474, 503
Грипенберг (Gripenberg) 425
Грисс (Griess) 112, 116, 124, 246, 259
Гриффин (Griffin) 35, 36
Гроб (Grob) 74, 194, 266*, 457, 459
Гросс (Gross) 727
Грундман (Grundmann) 371
Гудвин (Goodwin) 437
Густавсон 7, 24, 163
Гюбнер (Hübner) 208*

Дайверман (Dyverman) 550
Дайелл (Dyall) 195
Дакс (Dachs) 81
Дангшат (Dangschat) 560
Данн (Dunn) 418, 647, 648
Дарзан (Darzens) 381, 382
Даттон (Dutton) 591
Даубен (Dauben) 27, 92, 381, 479, 487, 504
Дафф (Duff) 365
Дебай (Debye) 114
Дебнер (Doebner) 613
Де Брюин (Lobry de Bruyn) 524, 534
Девис (Davis) 63*
Дезиран (Desirant) 328
Дей (Day) 470
Делепин (Delépin) 364
Демьянов 8, 30, 493
Деннис (Dennis) 693*
Де Пюн (De Puy) 11, 472, 474
Деринг (Doering) 15, 16, 19, 20, 57, 58, 74, 332*, 470, 474*, 478, 479, 485, 505
Де Тар (De Tar) 94, 184
Джекобсон (Jacobson) 615, 616
Джексон (Jackson) 517, 553
Дженнер (Jenner) 65
Дженни (Jenny) 34, 266, 267
Дженсен (Jansen) 70
Джерасси (Djerassi) 52
Джеррард (W. Gerrard) 309
Джонс (E. Jones) 419, 487, 605
Джонс (J. Jones) 520*, 535
Джонс (L. Jones) 307*
Джонс (R. Jones) 289, 583*
Джонс (W. Jones) 25, 58
Джонсон (A. W. Johnson) 485, 486
Джонсон (E. A. Johnson) 603
Джонсон (J. R. Johnson) 179, 180*
Джонсон (R. W. Johnson) 103, 128*
Джонсон (W. S. Johnson) 49, 51, 448
Джонстон (Norah C. Johnston) 611
Джоши (Joshi) 301
Дзян Хуи Цин 683
Дикман (Dieckmann) 74, 77, 80, 356, 3 3
Дилти (Dielthey) 393, 394
Дильс (Diels) 27, 61, 64, 152, 157, 287, 393, 418, 419, 498, 500, 503
Димрот (Dimroth) 299*, 302*, 527
Дональдсон (Donaldson) 462*
Доннан (Donnan) 207*
Доти (Doty) 696, 719, 722
Доше (Dochez) 565
Драйден (Dryden) 107
Дрейдинг (Dreiding) 183, 694
Дрейфал (Dreyfahl) 409
Дрисдейль (Drysdale) 486
Дрюи (Druey) 266, 267
Дунитц (Dunitz) 93
Дьюар (Dewar) 118, 119, 478, 480, 481, 483
Дэви (Davey) 326
Дэкин (Dakin) 286
Дюбек (Dubeck) 497, 498
Дюбо (Dubos) 687
Дю Виньо (Du Vigneaud) 651, 669, 677, 678, 679, 681, 723
Дюма (Dumas) 200
Дюппа (Duppa) 645

Енсен (Jensen) 502

Жиллеспи (Gillespie) 76
Жирар (A. Girard) 560

Забель (Sabel) 671
Зандмейер (Sandmeyer) 192, 251, 252, 253, 314, 343, 361, 452
Зарицкий 91
Зеебот (Seeboth) 451
Зейнек (von Zeynek) 640*
Зелинский 24, 43, 152, 480
Земплен (Zemplén) 130*, 528
Зервас (Zerwas) 661, 666, 667,
Зеренсен (Sörensen) 678*.
Зинин 111, 224
Златкис (Zlatkis) 642
Зондхеймер (Sondheimer) 507, 509
Зонн (Sonn) 371, 380
Зорбах (Zorbach) 538
Зякун 676

Мак-Ильвэйн (McElvain) 72, 73, 74
Мак-Интайр (McIntire) 665
Мак-Колей (McCaulay) **128**, 130
Мак-Комби (McCombie) 143*
Мак-Леод (Macleod) 682
Мак-Лин (McLean) 580
Мак-Оми (McOmie) 507
Максвелл (Maxwell) 352
Мак-Фадиен (McFadyen) 371
Манассеина 697
Манних (Mannich) 267, 293, 397
Манске (Manske) **663**
Марвел (Marvel) 32*, 65*, 309, 315*, 622*
Марк (G. Mark) **654**
Марк (V. Mark) 471
Марквальд (Marckwald) **441**
Маркер (Marker) 98
Марковников 12, 36
Марсден (Marsden) 254
Мартин (A. Martin) **636**
Мартин (Martin) **171**, 262, 416
Марциус (Martius) **112**, 453
Маттсон (Mattson) 591
Меервейн (Meerwein) 15, 164, 217, 257, 259, 421, 473*, 561
Мейер (F. Meyer) 256
Мейер (G. Meyer) 696*
Мейер (K. Meyer) 186*, 554, 564, 565, 654, 666*
Мейер (V. Meyer) 38, 115, 117, 148, 331, 356, 357
Мейер (W. Meyer) **289**
Мейзенгеймер (Meisenheimer) 195, 412
Мейнвальд (Meinwald) 28, 73, 486*
Мейсль (Meissl) 574
Мейсон (Mason) 47
Мейстер (Meister) 642
Меландер (Melander) **127**
Менн (Mann) 287*
Менсфилд (Mansfield) 111
Мерифилд 672
Мерлинг (Merling) 477, 478
Мессон (Masson) 331
Местер (Mester) 522
Мид (Mead) 578
Мидор (Meador) 86
Милкс (Milks) 399
Миллер (J. A. Miller) 149
Миллер (K. E. Miller) 590
Мислоу (Mislow) 124
Митчелл (Mitchell) 644*
Митчерлих (Mitscherlich) 110, 111*
Михаэлис (Michaelis) 390, **407**, 697
Михаэль (Michael) 383, 505, 513, 590, 647
Михель (Michel) **514**, 555
Михлер (Michler) 380
Мицухара (Mizuhara) 708
Мор (Mohr) **41**, 42
Мортон (E. Morton) **185**
Мортон (R. Morton) **435**
Моффит (Moffitt) 80*
Мультон (Moulton) 181
Мунх (Munch) 397
Мур (Moore) 26, 86
Мур (S. Moore) 642, 723, 727
Муссо (Musso) **304**, 407
Мэй (Mai) 261
Мюллер (D. Müller) 709
Мюллер (E. Müller) 299
Мюллер (W. Müller) 17
Мюллер (Müller) 371, 380

Невиль-Винтер (Neville-Winter) **462**
Нейберггер (Neuberger) 639, **708**
Нейнхоффер (Neunhoeffer) 236
Нейрат (Neurath) **697**, 698
Нельсон (Nelson) 106, 107, 108, 504
Ненницеску (Nenitzescu) 499, 502
Ненски (Nencki) 658
Несмеянов **476**
Неф (Nef) 244
Нефкан (Nefkens) **664**, **670**
Нецкий (Nietzki) 290
Нивар (Nivard) 664*
Нивенхюис (Niuwenhuis) **34**
Ниел (van Niel) **567**, 568
Николандес (Nicolaides) 686
Нозое (Nozoe) **481**, 485
Ноленд (Noland) **128**
Норрис (Norris) **161**, 185*
Норриш (Norrish) 15
Ноулс (Knowles) 335
Ноултон (Knowlton) 9
Нунн (Nunn) **35**, 36
Ньюмен (Newmann) 25*, 327, 357, **448**, 581*

Огата (Ogata) 349, 457
Огстон (Ogston) 715
Одрит (Audrieth) **219**, 317*
О'Коннор (O'Connor) 407
Оксфорд (Oxford) 422
Ола (Olah) **126**, **130**, 254, 367
Оллис (Ollis) **342**, 343
Оппенауер (Oppenauer) 89, 101
Орчин (Orchin) 153, 212, **581**
Осбонд (Osbond) 586
Оттинг (Otting) 523
Очоа (Ochoa) **713**

Падлес (Pudles) 610
Пайпер (Piper) 504

Крафтс 82, 125, 127, 131, 133, 140, 142, 145, 156, 159, 160, 162, 163, 164, 165, 166, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 183, 187, 188, 190, 204, 222, 293, 295, 296, 297, 318, 319, 332, 335, 354, 355, 361, 366, 367, 370, 381, 382, 387, 391, 445, 446, 447, 452, 453, 455, 456, 475, 476, 477, 485, 491, 492, 495, 590
Кребс (Krebs) 569, 645, 713, 714, 715, 717
Крейг (Craig) 617, 674, 682, 687
Крейн (Crane) 435
Кремер (Cramer) 576
Креике (Kröhnke) 365
Кривой 47
Кривцов 676
Криге (Criegee) 460, 500
Крик (Crick) 720, 721
Кристол (Cristol) 27, 92*, 156*
Кромби (Crombie) 588, 594
Крэйг (Craig) 304
Кук (Cook) 210*, 434, 485, 676*, 688, 727
Куксон (Cookson) 287
Кулка (Kulka) 328
Кун (Kuhn) 14, 62, 73, 123, 335, 370*, 394, 427, 433*, 471, 516, 526, 527, 602, 604, 617, 624, 704
Куннтц (Kunitz) 723
Курсанов 476
Курциус (Curtius) 24, 41*, 85, 477, 648, 696*
Кьельдаль (Kjeldahl) 640
Кэдинг (Kaeding) 275, 342, 359
Кэзон (Cason) 29, 606, 607, 608
Кэсл (Castle) 506
Кюне (Kuehne) 337
Кюстер (Küster) 658

Ладенбург (Ladenburg) 114, 115, 117, 118, 119, 124
Лайен (Lien) 128, 130
Ламб (Lumb) 603
Ланге (Lange) 378
Лангмюр (Langmuir) 597, 598
Ланда (Landa) 56, 57
Ландштейнер (Landsteiner) 565
Лансбери (Lansbury) 386
Ларди (Lardy) 562
Ларсен (Larsen) 636
Латимер (Latimer) 568*
Лауэр (Lauer) 128, 583*
Левин (Levene) 637, 718
Левин (Levine) 117, 398
Ле Гофф (Le Goff) 283, 505
Ледерер (Lederer) 424, 609, 610, 611, 613, 677
Лейкарт (Leuckart) 396
Лейхс (Leuchs) 695, 696
Лелуар (Leloir) 707
Лемал (Lemal) 29
Лемье (Lemieux) 37, 548, 550, 551
Леонард (Leonard) 80, 91, 397*
Лернер (Lerner) 685
Лестер (R. L. Lester) 435
Летсингер (Letsinger) 10*, 172, 386*
Лечер (Lacher) 496
Ли (Li) 684, 686
Либерман (Liebermann) 35, 206*
Либих (Liebig) 110, 111, 224*, 389, 399, 401, 546, 558, 577, 645*
Ливитт (Leavitt) 500
Линдберг (Lindberg) 550
Линден (Linden) 327
Линди (Lindy) 13
Линдлар (Lindlar) 508, 585
Линдсей (Lindsey) 92
Линдерштрем-Ланг (Linderstrom-Lang) 678, 694
Линен (Lynen) 712, 713
Линк (Link) 622*
Линстед (Linstead) 92*, 153, 503, 583
Липманн (Lipmann) 711, 712, 713
Лисси (Lyssy) 458
Ллойд (Lloyd) 469
Ловцова 17
Лок (Lock) 398
Локонти (Loconti) 423
Ломан (Lohmann) 708
Лонсдейл (Lonsdale) 114
Лоран (Laurent) 110, 200
Лоретт (Lorette) 307
Лоссе (Losse) 667
Лотроп (Lothrop) 441, 495, 496
Лоу (Law) 611
Лоуссон (Lawesson) 273
Лукас (Lucas) 8*
Лукеш (Lukes) 56
Луриа (Luria) 720*
Луц (Lutz) 156, 460*
Льюис (Lewis) 161, 167, 316, 387
Льюис (E. S. Lewis) 251, 300*
Лэпуорт (Lapworth) 143*, 234, 482*, 507*, 663*
Люттринхауз (Lüttringhaus) 81
Ля Комб (La Comb) 309

Майер (W. Mayer) 289
Майо (Mayo) 97
Мак (Mak) 495
Мак-Бет (Mac-Beth) 427
Мак-Би (McBee) 181*, 472
Мак-Ги (McGhie) 590
Макенн (Maquenne) 558, 559, 562

Россини (Rossini) 9
Рот (Roth) 14, 73, 335, 604, 614, 617
Ротштейн (Rothstein) 169
Роу (Rowe) 288*
Роха-э-Сильва (Rocha e Silva) 686
Рохов (Rochow) 497*
Рубен (Ruben) 568
Руггли (Ruggli) 77
Ружичка (Ruzicka) 35, 36*, 44, 45*, 77, 458*, 488, 489, 637
Рунге (Runge) 111, 224
Руссель-Улаф (Roussel-Uclaf) 696
Руфф (Ruff) 530

Сабатье (Sabatier) 43, 114
Саксе (Sachse) 41
Салковский (Salkowski) 559
Самнер (Sumner) 697
Сандеран (Senderens) 43, 114
Санжер (Sanger) 675, 676, 682
Саретт (Sarett) 101
Саундерс (Saunders) 244
Сваин (Swain) 318*, 698
Сведа (Sveda) 219
Сведберг (Svedberg) 674
Сверн (Swern) 216, 577, 578
Сейвери (Savary) 591
Сейферт (Seyferth) 17, 23, 323, 324
Селигмен (Seligman) 418
Селмер (Selmer) 604
Селфелд (Salfeld) 483
Сендин (Sandin) 495
Сент-Дьердьи (Szent-Gyorgyi) 555, 713
Серль (Searle) 107
Сешадри (Seshadri) 365
Симон (Simon) 458
Симонс (Simons) 161
Симмонс (Simmons) 10, 18, 20, 21, 22, 24, 36
Симояма (Shimoyama) 346*
Синдж (Synge) 636
Систи (Sisti) 372
Скелл (Skell) 15, 16
Скенлон (Scanlon) 577*
Скита (Skita) 52
Скотт (Scott) 458
Скоулоди (Scoulodi) 695
Смит (C. R. Smith) 587
Смит (D. G. Smith) 727
Смит (E. L. Smith) 699
Смит (G. Smith) 58
Смит (J. C. Smith) 603, 671
Смит (L. Smith) 160, 178
Смит (R. Smith) 10, 18, 20, 21, 22, 24, 36.
Смит (W. C. Smith) 317
Смит (Smith) 581*
Снайдер (Snyder) 266*
Снелл (Snell) 641, 717
Соломонс (Solomons) 604
Солтис (Soltys) 416*
Соммле (Sommelet) 266, 364, 365
Спезиель (Speziale) 23, 245
Спитцер (Spitzer) 54
Стайлс (Stiles) 279
Станацев (Stanacev) 563
Старки (Starkey) 254
Стенли (Stanley) 727
Стенхаген (Stenhagen) 608
Степанов 383, 676
Стефен (Stephen) 371
Стивенс (Stevens) 217, 266, 371
Стори (Story) 26
Сторк (Stork) 21*, 103, 307*, 308*, 484*
Стронг (Strong) 583
Стюарт (Stewart) 684*
Сэгер (Sager) 290
Сьютер (Suter) 13*
Сюида (Suida) 412
Сюлливан (Sullivan) 641

Там (Tam) 613
Танре (Tanret) 512, 550
Таннхаузер (Thannhauser) 623
Тарбелл (Tarbell) 194*, 195, 485
Таттини (Tattinie) 591
Таунсенд (Townsend) 611
Теддер (Tedder) 249
Теорелл (Theorell) 703, 705
Тернер (Turner) 43, 49, 86, 100
Теста (Testa) 70
Тизелиус (Tiselius) 674
Тиле (Thiele) 118, 119, 121, 122, 391, 412, 413, 414, 423, 437, 469, 502
Тилни-Бассетт (Tilney-Bassett) 497
Тиман (Tiemann) 373, 374, 375, 376, 378, 437, 485
Тиффено (Tiffeneau) 320
Тиц (Tiec) 469
Тишлер (Tishler) 646, 650
Тобиас (Tobias) 463
Тодд (Todd) 245, 423, 701, 712*, 723
Тойбер (Teuber) 410
Толенд (Toland) 181, 182, 358, 359
Толленс (Tollens) 72
Томпсон (Thompson) 288, 427, 428
Торгов 107
Торп (Thorpe) 14
Трайнхэм (Traynham) 10
Траубе (Traube) 568*
Трейбс (Treibs) 492

Парам (Parham) 16 17, 487
Парк (Park) **497**
Партингтон (Partington) 352
Пастер (Pasteur) 558
Патчорник (Patchornik) 725
Паули (Pauli) 124, 386, 697*
Пауэр (Power) 608
Пеллтье (Pelletier) **180**
Перкин (W. H. Perkin) 111, 112, 482*
Перкин (Perkin, Jr.) 8, 29, **38**, 39, **40**, 114, 124, 256, 266*, 383, 516*, 645
Перкин (A. G. Perkin) 482
Перков (Perkow) 701
Перлин (Perlin) 534
Перутц (Perutz) 695
Перье (Perrier) **447**
Петерсен (Petersen) **32**, 55
Петерсон (Peterson) 97, 641*
Пиккар (Pickar) 260*
Пилоти (Piloty) 530*, 658
Пинес (Pines) **186**
Пири (Pirie) 636*
Пирс (Pierce) 11
Пирсон (Pearson) **315**, 321
Питтс (Pitts) 386
Питцер (Pitzer) **54**
Платтнер (Plattner) **488**, 490, **493**, 687, 689
Плейфер (Playfair) 577
Плининнгер (Plieninger) 338, 504
Плувье (Plouvier) 561
Полгар (Polgar) **607**, 608
Полинг (Pauling) 123, 658, 693, 735
Поллард (Pollard) 668*
Полсен (Paulsen) 10
Поль (Paul) 458
Понндорф 561
Попьяк (Popjak) 628
Посон (Pauson) **474**, 505
Постернак (S. Posternak) **558**, 562
Постернак (T. Posternak) **558**, 559, 560, 561, 562, 563, 621
Поттер (Potter) 715
Поттс (Potts) **727**
Поуэлл (Powell) **310**
Прайс (Price) 162, 284, 307*, 434
Прегль (Pregl) 96*
Прей (Prey) 275
Прелог (Prelog) 56, 79, 88, 93, 96*, 154, 527
Приддл (Priddle) 520
Пруст (Proust) 524
Пти (Pettit) 478, **480**
Пуммерер (Pummerer) **302**
Пурв (Purves) 548*
Пурди (Purdie) **516**
Пучков 91, 676
Пфау (Pfau) 488, 490
Пфейффер (Pfeiffer) **128**, 376
Пшорр (Pschorr) **256**
Пьетра (Pietra) 226

Рабинович (Rabinowitz) 23
Райнхарт (Rinehart), Jr. 8
Рамар-Люка (Ramart-Lucas) 315*
Рамирец (Ramirez) 23, **340**, 392, **469**
Рапер (Raper) 702
Рапопорт (Rapoport) 165*, 470
Расин (Racine) 366
Рассел (Rassell) 691, 692, 693
Раст (Rast) 55, 282
Раушер (Rauscher) 259
Рафаэль (Raphael) 583, 612
Рахлин (Rachlin) 586, 587
Рашиг (Raschig) 274
Редиг (Roedig) **472**
Редмонд (Redmond) 255
Резерфорд (Rutherford) 255
Рейд (Reid) 217
Реймер (Reimer) **373**, 374, 375, 376, **378**, 437, 485
Рейстрик (Raistrick) 422, 709
Рейтсема (Reitsema) 353
Рейхерт (Reichert) 574
Рейхштейн (Reichstein) **96**, 97, 556, 613
Рекке (Raecke) 348
Ремсен (Remsen) **218**
Реней (Raney) 13, 19, 107, 172, **225**, 226, 588, 603, 617, 637, 653, **680**
Ренни (Rennie) 427, **432**
Реппе (Reppe) **81**, 121, 155
Реутов 17
Реформатский 400, 612
Рид (Reed) **409**, 616, 618, 619
Ридл (Riedl) 289
Риттенберг (Rittenberg) **641**
Рихе (Rieche) 367, 451
Рихтер (Richter) 348
Рихтмайер (Richtmyer) **389**, 535
Робертс (Roberts) **20***, 24*, 30, 31, 277, 279, 318*, 399
Робертсон (Robertson) **207**, 443
Робике (Robiquet) 303
Робинсон (Robinson) 91, 365*, **370***, 374, 434, 507*, 603*, 607*, 611, 613, 663*
Робсон (Robson) 329
Розе (Rose) 644
Роземан (Roseman) 624
Розенмунд (Rosenmund) 371, 613
Рондестевед мл. (Rondestevedt, Jr.) 59

Хартунг (Hartung) 255, 397
Хартуэлл (Hartwell) 420
Хартцлер (Hartzler) 16
Харфенист (Harfenist) 642, 682
Хасс (Hass) 7, 365, 366, 472*
Хассель (Hassel) 54
Хасцельдин (Haszeldine) 329
Хаузер (Hauser) 15*, 266, 267, 268, 269, 398*, 475
Хафнер (Hafner) 473, 491, 493, 494
Хей (Hey) 143, 389
Хейл (Hale) 279*
Хейльброн (Heilbron) 435*, 485*, 583*, 676*
Хейнс (Heyns) 560, 563
Хейтефи (Hatefi) 435
Хельферих (Helferich) 513, 515
Хеммонд (Hammond) 27, 209, 386
Хензеке (Henseke) 522
Хенч (Hench) 97
Хёрст (Hirst) 516, 520*, 555, 556
Хестингс (Hastings) 622*
Хеуорс (E. Haworth) 39
Хеуорс (N. Haworth) 516, 518, 542, 553, 556, 566
Хеуорс (R. D. Haworth) 455, 474*, 482, 485
Хеуорс (W. N. Haworth) 329*
Хибер (Hieber) 156*, 475*
Хикинботтом (Hickinbottom) 549, 550
Хиксон (Hixon) 530*, 682*
Хилдич (Hilditch) 581
Хилл (Hill) 63
Хирата (Hirata) 497
Хоберг (Hoberg) 22
Ходжсон (Hodgson) 248, 252, 254
Холштейн (Holstein) 382
Хопкинс (Hopkins) 580, 588
Хопфф (Hopff) 163, 186
Хорнер (Horner) 27, 28, 409, 482, 483
Хортон (Horton) 19*
Хоу (Hough) 520, 521, 647
Хоуторн (Hawthorne) 273
Хуанг-Минлон (Huang-Minlon) 64, 65
Хубер (Huber) 548
Хувер (Hoover) 157
Хугзенд (Hoogzand) 156
Хукер (Hooker) 428, 430, 431
Хунсдикер (Hunsdiecker) 56, 78, 79
Хьюз (Hughes) 126, 247, 326, 436, 637,
Хьюсген (Huisgen) 66, 82, 83, 93, 94, 248, 277, 483
Хюбель (Hübel) 156
Хюккель (Hückel) 42, 43, 184, 468, 469, 471, 478, 499, 508
Хюниг (Hünig) 64

Цейдлер (Zeidler) 327
Цейзель (Zeisel) 484
Цейсс (Zeiss) 157
Циглер (Ziegler) 77, 79, 81, 84, 86, 87, 494
Циммерман (Zimmerman) 438
Цинке (Zincke) 296*, 437, 441, 442, 455, 472, 658*
Циннер (Zinner) 538
Циперда (Ciperda) 665
Цоллингер (Zollinger) 127
Цукамото (Tsukamoto) 97
Цупков 676

Чамберс (Chambers) 410
Чанг (Chang) 409
Чаргафф (Chargaff) 563, 721
Чарлсон (Charlson) 535
Чепмен (Chapman) 486, 487
Чибнолл (Chibnall) 592
Чизхолм (Chisholm) 580, 588
Чичибабин 301

Шанк (Shunk) 100
Шапиро (Shapiro) 156
Шаркн (Sharkey) 459, 460
Швайцер (Schwyzer) 669, 684
Швебке (Schwebke) 324
Швенк (Schwenk) 396
Шеврель (Chevreul) 602*
Шееле (Scheele) 344
Шенхаймер (Schoenheimer) 628*
Шемякин 91, 211, 431, 478, 584, 672, 677, 678, 688—693
Шеппард (Sheppard) 318
Шербулье (Cherbuliez) 488*
Шерер (Scherrer) 114, 558
Шерман (Sherman) 171, 617*
Шеффер (Schaeffer) 462, 463
Шилдкнехт (Schildknecht) 616
Шиман (Schiemann) 254, 255, 314
Шимо (Shimo) 647
Шифф (Schiff) 511, 512
Шихан (Sheehan) 80, 243, 424, 636, 663, 666, 668
Шкроб 91
Шлаттер (Schlatter) 8, 162
Шлейер (Schleyer) 56, 57, 58
Шленк (Schlenk) 159*, 324, 703
Шлубах (Schlubach) 19*
Шмерлинг (Schmerling) 164
Шмидт (C. H. Schmidt) 591
Шмидт (O. Th. Schmidt) 289*, 348, 379, 397, 480
Шмир (Schmir) 698, 723
Шмитт (Schmitt) 341, 344
Шмиц (Schmitz) 10
Шмушкович (Szmuszkovicz) 159

Трюс (Truce) 13
Туппи (Tuppy) 678, 705

Уайлдс (Wilds) 100, 106, 107, 108
Уайли (Wiley) 534
Уайлк (Wilke) 81
Уайнмен (Wineman) 21
Уайт (White) 306, 685
Уайтмор (Whitmore) 663
Угаи (Ugai) 708
Уилкинсон (Wilkinson) 474
Уильямс (Williams) 92, 499*
Уинберг (Wynberg) 374
Уинслоу (Winslow) 476
Уинстейн (Winstein) 27, 37*, 52, 53
Уистлер (Whistler) 530
Уитли (Wheatley) 471
Уитлок (Whitlock, Jr.) 58
Ульман (E. F. Ullmann) 399
Ульман (F. Ullmann) 201
Ульман (Ullmann) 325, 326, 363
Унфердорбен (Unverdorben) 111, 224
Уокер (Walker Jr.) 516
Уоллинг (Walling) 273, 316, 317
Уоллис (Wallis) 101*
Уорд (Ward) 254
Уотерс (Waters) 143
Уотсон (Watson) 720, 721
Урри (Urry) 16*
Уэдсворт (Wadsworth) 245

Фаворский 155
Файгль (Feigl) 721*
Фарадей (Faraday) 110
Фасснахт (Fassnacht) 504
Фейст (Feist) 13, 14, 25
Фельген (Feulgen) 623
Фентон (Fenton) 26*
Феррис (Ferris) 653
Ферштандиг (Ferstandig) 351
Физер Л. (L. Fieser) 14*, 62, 171*, 196, 393, 394, 405, 406, 418*, 420*, 423, 431, 437*, 441*, 448*, 715*
Физер М. (Mary Fieser) 405, 419, 421, 431
Филд (Field) 372
Филдс (Fields) 16
Финкельштейн (Finkelstein) 502
Фиорони (Fioroni) 550
Фирц-Давид (Fierz-David) 127*, 449, 462
Фиске (Fiske) 697*
Фиттиг (Fittig) 39, 158, 174, 321
Фишер (Emil Fischer) 38, 67, 277, 337, 343, 345, 356, 357, 379*, 415, 511, 513, 517, 521, 523, 524, 525, 533, 536, 537, 549, 559, 561*, 624, 637 645, 646, 648, 651, 660, 661*, 711
Фишер (Ernst Fischer) 475, 476
Фишер (Hans Fischer) 424*, 658, 659
Фишер (Herman Fischer) 511*, 561
Флейг (Flaig) 33
Флетчер (Fletcher) 313
Фоглер (Vogler) 686
Фогт (Vogt) 145*
Фолкерс (Folkers) 435, 618
Фольч (Folch) 621
Фордхем (Fordham) 609
Форлендер (Forländer) 256
Форстер (Forster) 449*
Фосетт (Fawcett) 83, 182
Франке (Franke) 436*
Францен (Franzen) 19, 24, 313
Францус (Franzus) 156
Франшимон (Franchimont) 138*
Фредга (Fredga) 74, 273*
Фрейденберг (Freudenberg) 346, 701*
Фрейнд (Freund) 7, 29, 172
Френкель (Frankel) 595, 696*
Френкель-Конрат (Fraenkel-Conrat) 699
Фридель (Friedel) 82, 125, 127, 131, 133, 140, 142, 145, 156, 159, 160, 162, 163, 164, 165, 166, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 183, 187, 188, 190, 204, 222, 293, 295, 296, 297, 318, 319, 332, 335, 354, 355, 361, 366, 367, 370, 381, 382, 387, 391, 445, 446, 447, 452, 453, 455, 456, 475, 476, 477, 485, 491, 492, 495, 590
Фриден (Frieden) 702
Фридлендер (Friedländer) 260
Фридман (Friedman) 19, 327, 500, 501
Фриман (Freeman) 10
Фрис (Fries) 295, 296, 297, 298, 379, 440, 441, 442, 455, 485
Фрицше 111, 224
Фукс (Fuchs) 696
Фурье (Fourier) 695
Фьюсон (Fuson) 23*, 170, 616*

Хааген-Смит (Haagen-Smit) 65
Хавинга (Havinga) 626
Хадсон (Hudson) 517, 539, 541, 553, 639
Хазек (Hasek) 32
Хайн (Hine) 245, 373
Ханке (Hanke) 710*
Хантер (Hunter) 128*, 170*, 642
Хантресс (Huntress) 256*
Хард (Hurd) 164*, 223*, 307
Хардеггер (Hardegger) 550
Харингтон (Harington) 684
Харкинс (Harkins) 568*
Харриес (Harries) 117
Харрис (Harris) 83
Хартли (Hartley) 207

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Агликоны 545
Адамантан 55
Адамантильные производные 58
Адамантол-1 58
Адамантон-2 58
Аддитивная димеризация 65, 66
Адениловые кислоты 701, 712, 718, 719, 722
Аденин 700, 718, 720, 721, 727
Аденозин 700, 718, 719
Аденозинфосфорные кислоты 701
Адипиновая кислота 60, 62
  эфиры 68, 80
Адипиновый ангидрид 63, 68
  полимерный 62
Адипиновый диальдегид 72
Адренокортикотропный гормон 643, 685
АДФ 701, 707
Азелаиновая кислота 60, 65, 66, 68, 581, 589, 612
Азелаиновый полуальдегид 582
Азид свинца 202 сл.
Азидное расщепление альдегидов и кетонов 397
2-(о-Азидофенил)-1,2,3-бензтриазол 506
Азиды кислот
  присоединение к хинонам 419, 420
  расщепление 648
Азиридины 370
Азлактоны 648, 715
Азобензол 205—207, 225, 236
Азоксибензол 195, 205, 206, 210, 211, 236
Азоксисоединения, перегруппировка 210
Азометины 222
Азосоединения 261 сл.
Азосочетание 261 сл.
Азулен 154, 490, 491
Азулений 491
Азулен-1-карбоновая кислота 493
Азулены 488 сл., 506
Аконитаза 715
цис-Аконитовая кислота 713, 714
Акридин 149
Акриловая кислота 70, 257
α-Акрит 536
Акрозы 536
Аксиальные связи 53
АКТГ 643, 685
L-Аланил-*L*-аланин, межатомные расстояния 693
Аланины 70, 629, 630, 635, 637, 638
  в серратамолиде 691
  в цикле Кребса 714
  разделение 644
  синтез 645
Алейритовая кислота 78
Ализарин 112, 148, 180
Ализариновое масло 599
Алициклические соединения 152, 154
Алканнин 433
Алкилиденциклопропаны 25
Алкилирование
  аминов 230, 293
  бензола 160 сл.
  по Фриделю—Крафтсу 125, 142, 159
  хинонов 421
Алкилсульфонатные и алкиларилсульфонатные моющие вещества 600
Алкины в синтезе олефинкарбоновых кислот 583—587
Алкогольдегидрогеназа 710
Аллены 19, 92, 93, 509
Аллил-*трет*-амилсульфон 309
Аллиларилсульфоны 309
Аллилацетон 308
С-Аллилацетоуксусная кислота, этиловый эфир 305
Аллилбензол 151, 309
Аллилбензолдиметиламмонийбромид 266
Аллилизотиоцианат 241, 546
Аллилирование 306
α-Аллилкетоны 307
Аллиллитий 324
α-Аллилнафталин 174
Аллилсульфоны 309
Аллилтолуидин 111
Аллилтрифенилолово 324
Аллилуксусная кислота 71, 547
Аллилфенилсульфон 309
Аллилфенолы 305, 306, 307, 309
2-Аллилциклогексанон 308
Аллильная перегруппировка 522

Шокхор (Shokhor) 24
Шоллкопф (Schollkopf) 19
Шолфилд (Scholfield) 591
Шоттен (Schotten) 276
Шоу (Shaw) 676
Шпатц (Spatz) 391
Шпет (Späth) 158*, 607*, 609*, 678*
Шпренгель (Sprengel) 200
Шпрехер (Sprecher) 371
Шрайнер (Shriner) 608
Шраупер (Schrauzer) 258
Шретер (Schroeter) 178
Шрив (Shreve) 338
Штааб (Staab) 670, 671
Штаудингер (Staudinger) 35*, 96*, 171*
Штейн (Stein) 642, 723
Штельберг-Стенхаген (Ställberg-Stenhagen) 608
Штернберг (Sternberg) 158
Штеттер (Stetter) 57
Штоббе (Stobbe) 104, 355
Штолл (Stoll) 45, 79
Штотц (Stotz) 622
Штреккер (Strecker) 645, 646
Шустер (Schuster) 708

Щукина 430

Эге (Ege) 338, 504
Эдвардс (Edwards Jr.) 303
Эдман (Edman) 675, 676, 681, 686
Эдсолл (Edsall) 656
Эйлер (Euler) 703
Эйлер-Челпин (Euler-Chelpin) 303*
Эйнхорн (Einhorn) 29
Эйстерт (Eistert) 27, 395
Эйтер (Eiter) 612
Экенштейн (Alberda van Ekenstein) 513, 524, 534
Элдерфилд (Elderfield) 80*, 694*
Элема (Elema) 407
Элерс (Elers) 588
Элиэл (Eliel) 52
Эллиот (Elliot) 651, 686
Эмбден (Embden) 722
Эмелеус (Emeléus) 329*
Эммонс (Emmons) 191, 245
Энглеманн (Englemman) 567
Энджиэл (Angial) 364, 561, 563
Эндрюс (Andrews) 275*
Эпплквист (Applequist) 24
Эрдтман (Erdtman) 303, 402
Эриксон (Erickson) 32
Эрленмейер (Erlenmeyer) 440, 511*, 648
Эрлих (Ehrlich) 641
Эрред (Errede) 182, 183
Этар (Etard) 362
Эттлингер (Ettlinger) 14, 429, 547
Эшенмозер (Eschenmoser) 484

Юджи (Ugi) 245
Юнг (Young) 27*, 703
Юппе (Juppe) 480
Юри (Urey) 641*

Якобсен (Jacobsen) 177, 178, 179
Янг (Yang) 301
Янссен (Janssen) 313
Яффе (Jaffé) 211, 335

п-Анизидин 208, 227, 228, 235
п-Анизиллитий 325
п-Анизоилфенилкарбинол 390
Анизолы 256, 264, 275, 295, 488
Анилиды 134, 371
Анилин 111, 226, 227, 228
алкилирование 230, 293
галоидирование 233
диазотирование 237, 246
идентификация 244
калиевое производное 235
нитрование 231
окисление 236, 287
синтез 205, 224 , 230
соли 228, 229
Анилиний-ион 227
3-Анилино-1,4-нафтохинон 411
4-Анилино-1,2-нафтохинон 417
Анилинохинон 412
Анилы 371
Анионотропные перегруппировки 436
Анион-радикальный комплекс 185
Аннионы ароматические 468
Анисовая кислота (*п*-Метоксибензойная кислота) 334, 344
Анисовый альдегид 360, 368, 376
Аннулены 508, 509
Анол (*п*-α-Пропиофенол) 271, 292
Аномеризация 514
Анса-соединения 81 сл.
Анисовое масло 292, 376
Антензо-ряд кислот 593, 594
Антигеморрагический агент 656
Антигены и антитела 565, 656
Антидиуретовый гормон 677
Антимонилтартрат 346
Антиоксиданты, действие 389
Антисептики 218
Антитоксины 565
Антоцианидиновые пигменты 347
9-Антральдегид 368, 369
Антраниловая кислота 256, 334, 341
Антрахинон 382, 404
Антрацен
восстановление по Берчу 108
из каменноугольной смолы 111, 147—149
π-комплекс с полинитросоединениями 211
формилирование 369
фосфорилирование 145
Апинол (1,2,3,4-Тетраоксибензол) 289
Апогоссипол 303
Арабиноза 525, 526, 529, 531, 532
Аранионы 399
Арахидоновая кислота 577—580
окисление 582, 583
синтез 585, 586
Арахиновая кислота 574, 575, 594
Арбутин 287, 513, 545
Аргинин 631, 632, 638, 641, 644, 655
Аренонны 401 сл., 409, 410, 435 сл.
Арилгидразины 259
Арилдиазогидраты (Арилдиазокислоты) 248
Арилдиазония соли 237 246
Арилизоцианаты 240
Арилирование
аминов 257
п-бензохинона 420
по Меервейну 257
Арилкарбаминовая кислота, хлорангидрид 241
Арилиевые соединения 322
Арилмеркаптаны (Тиофенолы) 222
Арилсульфиновые кислоты 221, 222
Арилсульфокислоты см. Сульфокислоты
Арилтиоцианаты 253
Арилуксусные кислоты 395, 396
5-Арилфурфуролы 257
Арины 276
Ароксил-радикалы 299, 300
Ароматизация 152
Ароматические углеводороды
бензольного ряда 151
галогенирование боковой цепи 316
— в ядро 125, 313, 318, 321
— кинетика 126, 129
галоидзамещенные см. Галоидпроизводные ароматические
дипольные моменты 132, 133
комплексы с BF_3 и HF 130, 131
π-комплексы с полинитросоединениями 211, 212
окисление 181
синтез 152 сл., 154—156, 158, 159, 165, 171—177, 179, 180
содержание в каменноугольной смоле 147 сл.
сульфирование 213 сл.
формилирование 366
хлорметилирование 318 сл.
электрофильное замещение 125 сл.
Арониевые
ионы 34, 136, 165, 166, 178, 341, 437
соли 128 сл.
Арониевый комплекс 417
Ароний 127, 129 (см. также Арониевые ионы)
Арсиновые кислоты 255
Аскорбиновая кислота 555
β-Аспарагилпептиды 663
Аспарагин 632, 663
L-Аспарагинил-*L*-треонин 665
Аспарагиновая кислота 631, 632, 634, 638, 679, 684, 714
Аспирин 343
Ассимиляция CO_2 566 сл.
Атроментин 424
Атропин 477
Аттрактанты 614
АТФ 701
Аутоокисление высыхающих кислот 595
Аценафтен 147, 158, 349, 350, 369, 395
π-комплексы с полинитросоединениями 212
Аценафтенхинон 393
Аценафтилен 468
Аценафтил-2-уксусная кислота 395
β-Аценафтоил-5-пропионовая кислота 350
Ацетанилид 134, 229, 232, 233
N-Ацетил-*D*-аланин 645
Ацетиламинодезоксисахара 624

Аллильное бромирование 502
Аллильные спирты 627
Аллодунинон 435
Аллоза 532, 533
Аллозамин 527
Аллонзолейцин 638
Аллоколхицеин 483, 484
Аллоксазин 700
Аллосахарная кислота 559
Аллотреонин 629, 650
Алмаз, конформация углеродных колец 41, 42
Альбумины 642, 643, 655, 656, 674
Альдегидофенолы 373 сл.
Альдегиды
ароматические 360 сл.
— синтез 361, 363, 366, 371
производные многоатомных фенолов 376
щелочное расщепление 399
Альдобнуроновая кислота 565
Альдозулоза 530
Альдозы 532
оксимы 531
превращение в кетозы 525
Альдольная конденсация 305, 385
Альдоновые кислоты 527, 541
амиды 530
лактонизация 526
окисление 530
Альтернирующие и неальтернирующие структуры 490, 491
Альтроза 532, 533
Амберттолид 46
Амигдалин 361, 389, 546
N-*н*-Амиланилин 231
трет-Амилбензол 186
Амилоза 553
Амилопектин 553, 554
п-Аминоазобензол 263
Аминоацетанилиды 207, 225
Аминобензальдегиды 360, 372
п-Аминобензойная кислота, этиловый эфир 225
Аминобензойные кислоты 116, 334
о-Аминобензолсульфиновая кислота 281
м-Аминобензолсульфокислота (Метаниловая кислота) 235
о-Аминобензолсульфокислота (Ортаниловая кислота) 234, 235
п-Аминобензолсульфокислота (Сульфаминовая кислота) 229, 233, 249
6-Аминодегидроабнетиновая кислота, метиловый эфир 387
2-Амино-2-дезоксигликозиды 546
Аминодезоксисахара 526, 563, 637
Аминокетоны ароматические 397
Аминокислоты
активированные эфиры 669
ароматические 341
биполярный ион 632
в белках 641
изоэлектрические точки 630, 631, 633
карбобензоксипроизводные 661, 662
N-карбоксиангидриды 695, 696
конфигурации 637
молекулярное вращение 638
Аминокислоты
незаменимые 642
необычные 635, 687
нитрофениловые эфиры 669, 672
обычные 629
определение 636, 640
превращение в кетокислоты 715
разделение рацематов 644
растворимость 634
синтез 645—654, 695
сокращенные обозначения 630, 631
тиофениловые эфиры 669
цианметиловые эфиры 669
Аминомасляные кислоты 635, 638
Аминометилирование 365
Аминонафтолсульфокислоты 412, **464**, 466
Аминонафтохиноны 407
2-Аминонитробензол 226
α-Аминоорсеин 305
4-Аминопирогаллол **289**
Аминосахара 563, 564
Аминоспирты ароматические 397
Аминосульфокислоты 229
α-Амино-α-толунитрил 480
о-Аминофенол 249
п-Аминофенол 139, 190, 208, 249, **408**
Аминофенолы 265, 272, 291
2-Аминофлуорен 226
9-Аминофлуорен 527
4-Аминофталевая кислота, **диметиловый** эфир 259
Аминохиноны 406, 407
2-Амино-*п*-цимол 225
Амины ароматические **226 сл.**
С-алкилпроизводные 231
N-алкилпронзводные 230
арилирование 257
ацетилирование 229
ацилирование 241
вторичные 237, 240, 263, **264**
галогензамещенные 232
действие азотистой кислоты 237—239, 246 сл.
идентификация 216, 241
из кетонов 396
окисление 236
основность 227, 228
первичные 237, 240, 246 сл., 364
перегруппировки 266 сл.
реакция сочетания 261 сл.
синтез 224, 230, 235, 396
соли 215, 228, 229
третичные 249, 262
Аммониевые четвертичные основания 266, 267
АМФ 701
Амфи-производные 439
Анаболические средства **103**
Ангеликовая кислота 433
Ангеликовое масло 46
Ангидриды
Бригла 549, 550
Лейхса 695
циклические 61—63, 68
Ангидросахара 550, 515
Андростерон 626
Анетол 292, 376
о-Анизидин 227, 235, 286

α-Бензоилнафталин 447
β-Бензоилпропионовая кислота (γ-Фенил-γ-кетомасляная кислота) 133, 167, 171
Бензоильный радикал 388
Бензоин 389, 390, 391, 394
Бензоиновая конденсация 389
Бензойная кислота 110, 181, 333, 334, 336
ангидрид 337, 392
галоидзамещенные 343
о-гидроксилирование 342
диспропорционирование в терефталевую 349
константа диссоциации 353
получение 181, 336
фторангидрид 317
эфиры 298, 337
Бензол 110 сл., 151, 152
алкилирование 160 сл.
ацилирование 133, 166 сл.
бромирование 125
галогенирование 313
замещение гомолитическое 144
— электрофильное 125
восстановление по Берчу 108
из каменноугольной смолы 147, 148
π-комплекс с пикриновой кислотой 211
нитрование 125, 126, 127, 131, 132, 189
ориентация заместителей 114
полизамещение 141, 142
реакции присоединения 144
резонансная стабилизация 122
синтез 155
сульфирование 125—127, 221
тип связей 116
формулы 112 сл., 119, 122
хлорметилирование 318
хлорсульфирование 215
электронное строение молекулы 124
энергия резонанса 187
Бензолазо-*п*-крезол 262
Бензолазонафтолы 265
п-Бензолазофенол 210, 211, 261, 265
Бензолдиазония трифторборат 208
м-Бензолдисульфонат натрия 286
Бензолпентакарбоновая кислота 351, 353
Бензолсульфамид 216
Бензолсульфиновая кислота 221, 222, 253
Бензолсульфокислота 112, 132, 214, 221
метиловый эфир 216
Бензолсульфонилэтиленимин 13
Бензолсульфохлорид 215, 216, 222
Бензолтетракарбоновые кислоты 350, 351
Бензонитрил 220
Бензосуберан 169
Бензотрифторид 317
Бензотрихлорид 316, 317, 336
Бензофенон 23, 166, 379, 385, 386
перекись димерная 389
Бензохиноны 101, 237, 401, 402, 409, 411
нормальные потенциалы 404
природные 422, 616
Бензпинаколин 386
Бензпинакон 385, 386
3,4-Бензпирен 212
Бензтриазол 248
Бензтрополоны 482, 485
Бензциклеионы (Фениленалканоны) 82, 83
Бензциклобутадиен 502
Биос 558
Бис-(бензонитрил)-палладийхлорид 157
Бис-дегидроэстрон, циклический эфир 107
1,5-Бис-дифенилентентадиен-1,4 471
Бисекциональные связи 54
Бис-триазоло-1,4-бензохинон 416
Бис-фенилкетен 31
Бис-(циклопентадиенилникель)-ацетилен 498
Бис-этилтиотетрахлорбензол 328
Бифенилен 280
Бициклические кислоты 28
Бициклобутонневый ион 30
Бициклогексилиден 21
Бициклогептадиен 27, 400
Бициклогептадиендикарбоновая кислота 27
Бицикло [3,2,0] гептаны 487
Бициклогептен 10
Бициклокетон 89
Бицикло-[3,3,1]-нонандион-2,6-дикарбоновая-3,7 кислота, диметиловый эфир 56
цис-Бицикло-[3,3,0]-октан 504
Бициклооктен 10
1-Бицикло[2,2,2]октильные замещенные 58
Бомбикол 614, 615
Бораты сахаров 513
Борнеэит 561
Ботулизм 727
Брадикинин 672, 686
Брадикиноген 686
Брассидиновая кислота 581
Брассиловая кислота 60
Бризантные вещества 202 сл.
Брожение спиртовое 534, 706
Бромадамантан 57
4-Бромазоксибензол 211
Броманизолы 312
п-Броманилин 227, 233
п-Бромацетанилид 233
Бромацетофенон 315, 384
о-Бромбензальдегид 363
Бромбензойные кислоты 333
Бромбензол 312
16-Бромгексадецен-9-овая кислота 78
п-Бромдиметиланилин 312, 321
п-Бромдифенил 256
«Бромид трибромфенола» 284
α-Бромизомасляная кислота, бромангидрид 31
Бромиодбензолы 313, 314
1-Бром-8-иоднафталин 174
Бромирование
аллильное 502
ароматических углеводородов 125, 128, 445, 453
γ-Броммасляная кислота, этиловый эфир 66
Бромметилнафталины 174, 453
3-Бром-2-метил-1,4-хинон 417
α-Бром-β-метоксипропионовая кислота 649

Ацетиламиномалоновый эфир 646, 647
п-Ацетиламино-*п'* нитродифенилсульфон 225
п-Ацетиламинофенол 291
2-Ацетиланафтен 395
N-Ацетил-*D*-глюкозамин 563, 564, 566, 624
6-Ацетилдегидроабиетиновая кислота, метиловый эфир 387
Ацетилдифенилены 496
Ацетилен
  в синтезе циклооктатетраена 81
  никелоценовый комплекс 497
  тримеризация 155
Ацетилендикарбоновая кислота 26, 498, 505, 506
  диметиловый эфир 400, 498, 499
Ацетиленовые
  природные кислоты 602
  производные, ароматизация 155—157
N-Ацетилколхинол 483
Ацетилкоэнзим А 713
Ацетилмезитилен 387, 388
Ацетилметоксинафталины 456
Ацетилнафталины 446
4-Ацетилнафтол-1 315
N-Ацетилнейраминовая кислота 623, 624
3-Ацетилоксиндол 280
Ацетилсалициловая кислота 343
N-Ацетил-*п*-толуидин 230, 261
N-Ацетилтриптофан 654
1-Ацетил-2-хлорциклогексан 381
α-Ацетил-β-этокси-N-карбэтоксиакриламид 676
Ацетильные производные аминов 229
N-Ацетоацетилуретан 676
Ацетоацетилхлоранилиды 280
Ацетобромглюкоза 549
Ацетоины 390, 708
цис-10-Ацетоксигексадецен-7-ол 615
цис-12-Ацетоксиоктадецен-9-ол 615
9-Ацетокси-10-фенантрол 299
Ацетон, тримеризация 155
1,2-Ацетонид-5,6-карбонат глюкозы 519
Ацетониды
  инозита 561
  сахаров 518, 557
  циклических диолов 42
Ацетоуксусная кислота 79, 716
Ацетоуксусный эфир 38, 305, 652
Ацетофенон 23, 132, 142, 171, 172, 379, 385
  оксим 396
  тримеризация 155
Ацетофенон-*о*-карбоновая кислота 384
1-Ацилазиридин 370
Ацилизоцианаты 245
Ацилирование внутримолекулярное 169
Ацилоиновая конденсация 708
Ацилоины 79, 80, 389, 390, 511
о-Ацилфеноксиалюминийхлорид 296
Аш-кислота 465, 466
Аэрозоль 599, 600

Бактериальные липиды 605
Бактериохлорофилл 567
Бактериоциды 328
Бальзамы 110
Бацитрацин А 687
Бегеновая кислота 574
Белки 629 сл.
  активные группы 673
  аминокислотный состав 629, 641
  анализ 640, 674, 675
  антигены 565
  вирусов 726
  водородные связи 693
  вторичная и третичная структура 694
  выделение и очистка 673
  глобулярные 655, 694
  денатурация 672
  концевые группы 675
  конформации 693, 694, 696
  плазмы 655
  последовательность аминокислот 675, 678, 723
  реакция с хинонами 412, 415
  с необычными аминокислотами 687
  стереохимия 693
  фибриллярные 654, 694
Бензальдегид 110, 360
  азидное расщепление 397
  бимолекулярная конденсация 389
  самоокисление 388, 389
  синтез 72, 361, 363, 368, 371, 372
  фторирование 318
Бензальфторид 318
Бензальхлорид 316, 317, 361
Бензамид 337
Бензанилид 337
Бензацетоин (Фенилацетоин) 390
Бензгидразид 337
Бензгидрилтриметиламмония гидроокись 267, 268
Бензидин 208, 227
Бензидиновая перегруппировка 208 сл.
Бензидины 208, 209
Бензил 391, 392, 393, 394, 505
  галогениды 316, 317, 319, 320
Бензиламин 364
п-Бензиламинофенол 291
о-Бензилбензилдиметиламин 267
Бензилбензоат 337
S-Бензилгомоцистеин 663
Бензилиденовые производные сахаров 521
Бензиллитий 324
Бензилметилкетон 217
Бензиловая
  кислота 394
  перегруппировка 394, 431, 482
Бензиловые эфиры 269, 324
Бензиловый спирт 72, 372
о-Бензилоксиацетофенон 396
о-Бензилоксифенилтиоацетморфолид 396
о-Бензилоксифенилуксусная кислота 396
4-Бензилоксифенол 293
Бензилтиометилхлорид 651
п-Бензилтолуол 326
Бензин см. Дегидробензол
Бензоидные структуры 440
Бензоил
  перекись 184, 337
  хлористый 166, 337
Бензоил-*п*-анизилкарбинол 390
о-Бензоилбензойная кислота 167

α-Бензоилнафталин 447
β-Бензоилпропионовая кислота (γ-Фенил-γ-кетомасляная кислота) 133, 167, 171
Бензоильный радикал 388
Бензоин 389, 390, 391, 394
Бензоиновая конденсация 389
Бензойная кислота 110, 181, 333, 334, 336
  ангидрид 337, 392
  галоидзамещенные 343
  о-гидроксилирование 342
  диспропорционирование в терефталевую 349
  константа диссоциации 353
  получение 181, 336
  фторангидрид 317
  эфиры 298, 337
Бензол 110 сл., 151, 152
  алкилирование 160 сл.
  ацилирование 133, 166 сл.
  бромирование 125
  галогенирование 313
  замещение гомолитическое 144
  — электрофильное 125
  восстановление по Берчу 108
  из каменноугольной смолы 147, 148
  π-комплекс с пикриновой кислотой 211
  нитрование 125, 126, 127, 131, 132, 189
  ориентация заместителей 114
  полизамещение 141, 142
  реакции присоединения 144
  резонансная стабилизация 122
  синтез 155
  сульфирование 125—127, 221
  тип связей 116
  формулы 112 сл., 119, 122
  хлорметилирование 318
  хлорсульфирование 215
  электронное строение молекулы 124
  энергия резонанса 187
Бензолазо-*п*-крезол 262
Бензолазонафтолы 265
п-Бензолазофенол 210, 211, 261, 265
Бензолдиазония трифторборат 208
м-Бензолдисульфонат натрия 286
Бензолпентакарбоновая кислота 351, 353
Бензолсульфамид 216
Бензолсульфиновая кислота 221, 222, 253
Бензолсульфокислота 112, 132, 214, 221
  метиловый эфир 216
Бензолсульфонилэтиленимин 13
Бензолсульфохлорид 215, 216, 222
Бензолтетракарбоновые кислоты 350, 351
Бензонитрил 220
Бензосуберан 169
Бензотрифторид 317
Бензотрихлорид 316, 317, 336
Бензофенон 23, 166, 379, 385, 386
  перекись димерная 389
Бензохиноны 101, 237, 401, 402, 409, 411
  нормальные потенциалы 404
  природные 422, 616
Бензпинаколин 386
Бензпинакон 385, 386
3,4-Бензпирен 212
Бензтриазол 248
Бензтрополоны 482, 485
Бензциклеионы(Фениленалканоны) 82, 83
Бензциклобутадиен 502
Биос 558
Бис-(бензонитрил)-палладийхлорид 157
Бис-дегидроэстрон, циклический эфир 107
1,5-Бис-дифенилентентадиен-1,4 471
Бисекциональные связи 54
Бис-триазоло-1,4-бензохинон 416
Бис-фенилкетен 31
Бис-(циклопентадиенилникель)-ацетилен 498
Бис-этилтиотетрахлорбензол 328
Бифенилен 280
Бициклические кислоты 28
Бициклобутониевый ион 30
Бициклогексилиден 21
Бициклогептадиен 27, 400
Бициклогептадиендикарбоновая кислота 27
Бицикло [3,2,0] гептаны 487
Бициклогептен 10
Бициклокетон 89
Бицикло-[3,3,1]-нонандион-2,6-дикарбоновая-3,7 кислота, диметиловый эфир 56
цис-Бицикло-[3,3,0]-октан 504
Бициклооктен 10
1-Бицикло[2,2,2]октильные замещенные 58
Бомбикол 614, 615
Бораты сахаров 513
Борнезит 561
Ботулизм 727
Брадикинин 672, 686
Брадикининоген 686
Брассидиновая кислота 581
Брассиловая кислота 60
Бризантные вещества 202 сл.
Брожение спиртовое 534, 706
Бромадамантан 57
4-Бромазоксибензол 211
Броманизолы 312
п-Броманилин 227, 233
п-Бромацетанилид 233
Бромацетофенон 315, 384
о-Бромбензальдегид 363
Бромбензойные кислоты 333
Бромбензол 312
16-Бромгексадецен-9-овая кислота 78
п-Бромдиметиланилин 312, 321
п-Бромдифенил 256
«Бромид трибромфенола» 284
α-Бромизомасляная кислота, бромангидрид 31
Бромиодбензолы 313, 314
1-Бром-8-иоднафталин 174
Бромирование
  аллильное 502
  ароматических углеводородов 125, 128, 445, 453
γ-Броммасляная кислота, этиловый эфир 66
Бромметилнафталины 174, 453
3-Бром-2-метил-1,4-хинон 417
α-Бром-β-метоксипропионовая кислота 649

Бромнафталины 327, 450, 452
6-Бром-1,2-нафтохинон 420
5-Бром-2-нитронафталин 454
1-Бромоктин-2 586
Бромоний ион 126
α-Бромпиридин 323
N-Бромсукцинимид 97, 671, 723, 725
1-Бром-2,3,4,5-тетрафенилциклопентадиен 469
Бромтолуолы 252, 312, 314
2-Бром-3,4,6-трифенилпиридин 323
3-Бром-2,4,5-трифенилфуран 323
Бромтрихлорметан 17
п-Бромфенилдиазоний 255, 256
Бромфенол 271, 284, 323
4-Бромфталевый альдегид 123
2-Бромфталид 366
Бромфторбензолы 255, 314
Бромхлорбензолы 313, 314
Бромциклобутены 498
5-Бромциклопентенон 473
β-Бромэтиленимин гидробромид 13
α-Бромэтилмалоновая кислота 40
Бутадиен, димеризация термическая 87
н-Бутан 15
Бутандиолы 573
Бутен-2 16, 223
трет-Бутилазометин 11
трет-Бутиламин 11, 65
трет-Бутилат калия 15, 16
трет-Бутилацетилен 156, 157
н-Бутилбензол 151
трет-Бутилбензол 141, 151, 164
трет-Бутил-4-*трет*-бутилциклогексанон 51
трет-Бутилгидроперекись 273
трет-Бутилгипохлорит 316
н-Бутилдиазид 397
н-Бутиллитий 17, 18, 323, 324, 325
цис-2-*трет*-Бутил-5-метилциклогексанон 52
Бутилнитрит 238
Бутилфенолы 293, 298
3-*трет*-Бутилциклогексанол 52, 53
Бутин-2 157
γ-Бутиролактон 71, 93
трет-Бутоксикарбонилгидразин 671
трет-Бутоксикарбонилимидазол 671
трет-Бутоксикарбонильная защита 665

Вазопрессин 677
Вакценовая кислота 579, 583
Валентные углы
гетероатомов 75 сл.
циклоалканов 40, 41
циклопентана 54
этилена 41
γ-Валеролактон 71
Валин 630, 631, 671
Валиномицин 690, 691
Вальденовское обращение 514, 515, 637
Ванилин 376, 377, 378
о-Ванилин (2-Окси-3-метоксибензальдегид) 377, 378
Вератровый альдегид (3,4-Диметоксибензальдегид) 377
Вератрол 286, 296, 313, 314, 377
Ветивазулен 488, 489, 493
Ветивален 489
Ветиверовое масло 489
β-Ветивон 489
Взрывчатые вещества 196 сл., 201, 202 сл.
инициирующие 202 сл.
Вилангин (Метилен-бис-бензохинон) 423
Винилацетат 20
Винилацетилен 157
Винил-(ω-карбметоксилакил)-кетон 590
Винилкетоновый метод синтеза жирных кислот 590
Виниллитий 323
Винилоги 482, 508
Винилферроцен 476
Винные кислоты 61, 518, 531
Виноградный сахар 510
Вирусы 727
Витамины
A 627
B_1 708
B_6 717
B_{12} 558
D 558
D_3 626
E 627
K 435, 656
K_1 426, 627, 628
C 555
Вицинальные
группировки в сахарах 518
диоксистеариновые кислоты 582
Вицинальный эффект оптического вращения 539
Волюкриспорин 425
Ворвань, 575
Воски 592
Восстановление
одноэлектронное 185
по Берчу 106 сл.
по Клемменсену 171, 172, 354, 432
электрохимическое 205
Вращение молекулярное 538
Высыхание масел 594

Г-кислота 462, 463
Гадолеиновая кислота 578, 579
Галактан 566
Галактаровая кислота 518
Галактоза 532—534, 566, 622, 623, 706, 707
диацетонид 518
Галлацетофенон 379
Галловая кислота (3,4,5-Триоксибензойная) 287, 334, 344, 345
диметиловый эфир (Сиреневая кислота) 344
метиловый эфир 347
эфиры глюкозы 346
Галлоилглюкозид 345, 348
Галозон 218
Галоидкарбены 15 сл.
Галоидпроизводные ароматические 312, 313
бромзамещенные 253, 313
гидролиз 272, 317
гриньяровские производные 174, 321, 372
иодзамещенные 252, 313, 314, 330
полигалоидзамещенные 327
превращение в нитрилы 326

Дегидронафталины 278
Дегидро-β-нафтол **302**
7-Дегидрохолестерин **626**
Дегра 592
Дезалкилирование эфиров фенолов **275**
Дезаминирование 259
Дезилхлорид 393
Дезоксибензоин **391, 393, 398**
Дезоксибензоин-2′-карбоновая кислота 355
2-Дезокси-D-рибоза 717, 720
Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) 719 722
Дезоксирибонуклеопротеиды 719 сл.
Дезоксисахара 534, 546
гликозиды 546
Дезоксихолевая кислота 96, 97, 625
Дейтеросветилен 156
7-Дейтеронорборнадиен 26
Дейтеропорфирин 659, 660
1,9-Декадиин 584
Декаланламины 43
Декалин (Пергидронафталин) 42, 43, 152, 439
Декалолы 43, 90, 92
Декалоны 43, 44
N,N′-Декаметиленбензидин 210
Декаметиленгидразобензол 210
Декарбоксилирование
окислительное 358
фенолокислот 344
Декахлор-бис-циклопентадиенил 471, 472
Декстрины 554
Декстроза 510
Денатурация
белков 672
ДНК 722
Деценпиолевая кислота 587
Депсидоны 347
Депсиды 345, 346
Депсипептиды 687 сл.
Десульфирование 175
Детонаторы 202 сл.
Децен-1-дикарбоновая-1,10 кислота 65
Децен-9-овая кислота 579
Децин-5 157
Джилур 615, 616
Диазабензохинон (3,6-Пиридазиндион) 422
Диазанафтохинон 421, 422
Диазахиноны 421, 422
Диазиридин 10
Диазирин 10, 11
Диазоаминобензол 263
Диазогидраты 248
Диазоангидриды 250
п-Диазобензолсульфокислота 249, 265
2-Диазоинданон-1 (Индандион-1-диазид-2) 217
Диазокамфора 28
Диазокетоны 217, 395
Диазометан (Метандиазит) 10, 15, 22, 216, 217
Диазометановый синтез циклопропанов 8, 12
Диазония соли 237, 246 сл.
в синтезе изоцианатов, арилизоцианатов и др. 253
восстановление 259
Диазония соли
гидролиз 250
замена диазогруппы на арил 255
кинетика диазотирования 247
реакция сочетания 261
синтез галоидзамещенных 252
тетрагалондбораты 254, 255, 261
Диазосульфонат 259
Диазотаты 248, 250, 262
Диазотирование
аминов 237, 246 сл.
аминокислот 70
Диазохлорид 259
Диазоциклопентадиен 470
Диазоэфиры 94, 250
циклические 248
Диалкилдикарбоновые кислоты 458
Диалины 457, 461
п-Диалкилбензолы 162
Диалкилформамиды 370
Диаллилсульфон 309
Диальдегиды 365
4,4′-Диаминоазобензол 207
Диаминобензолы 116
п,п′-Диаминодифенилсульфон 225
2,5-Диамино-3,6-дихлор-1,4-бензохинон 415, 416
α, γ-Диаминомасляная кислота 635
α, ε-Диаминопимелиновая кислота 635
3,3′-Дианизил-бис-4,4′-(3,5-дифенил)-тетразолийхлорид 528
о-Дианизидин 227
Дианилинобензохинон 411
Дианилиногоссипол 303
1,3-Дианилинопропан 209
Дианилинохинон 412
Дианилиноэтан 28, 29
Диарилкетоны 380
Диарилсульфоны 213, 214
Диарилы 255
Диацетамидные производные сахаров **529**
Диацетил 118, 392
Диацетилбензолы 382
Диацетиленовые кислоты 603
N,N′-Диацетил-п-фенилендиамин 230
Диацетилферроцены 476
Дибензил 139, 309, 326, 390, 391
3,6-Дибензилиден-2,5-дикетопиперазин 648
Дибензилкетон 393
Дибензиловый эфир 324
1-Дибензилфурилиден 324
Дибензилхлорфосфат 667
о-Дибензоилбензол 382
цис-Дибензоилстильбен 501
1,2,4,5-Дибензпентален 503
Дибензтетраазапентален 506
Дибензтетраазациклооктатетраен 507
Дибензтиофен 325
Дибензфуран 324
Дибензциклооктатетраендикарбоновая кислота 123
Дибромадамантан 56, 57
3,5-Дибром-2-аминотолуол (Дибром-*о*-толуидин) 233
ω, ω-Дибромацетофенон 384, 385
Дибромбензолы 116, 313, 314
транс-1,2-Дибромбензциклобутен 502
1,4-Дибромбутан 39

Гликозиды
α- и β-формы 513
γ-форма 517
цианофорные 546
Гликолевая кислота 69, 290
Гликоли в липидах 573
Гликолид 69
Гликольформиат индана 383
Гликопротеиды 623
Гликосфингозиды 622
Гликоген 554
Глиоксаль 117, 118, 290
Глицераль-3-фосфат 707
Глицериды
биосинтез 591
растительные 591
стеркуловой кислоты 35
сульфаты 599
Глицерин
ацилирование 591
при мыловарении 596
при спиртовом брожении 708
синтез гексоз 536
Глицериновая кислота 517, 568
Глицериновый альдегид 536
фосфат 570, 571
D-Глицеро-*D*-галактогептит 535
D-Глицеро-*D*-маннооктулоза 535
Глицерофосфорные кислоты 621
Глицилглицин 633, 660
Глицилфенилаланин 663, 664
Глицил-*L*-цистеин 663
Глицин 629, 630, 632, 634
в желчи 625
в коллагене 654, 655
константы ионизации 633
полимеризация 695
эфир 648
Глобин 657
Глобулины 656
плазмы 656, 686
сыворотки 674, 686
γ-643, 656
Глобулярные белки 655, 694
D, L-Глукаровая кислота 559
L-Глутамил-*L*-глутаминовая кислота 661
γ-Глутамилпептиды 663
Глутамин 632
Глутаминовая кислота 61, 631, 632, 638, 644, 647, 658, 661, 681, 714
Глутаровая кислота 60, 61, 66, 68, 95
ангидрид 62, 68
Глутатион 415, 640, 662
Глутелины 655
Глюкагон 665, 725
D-Глюкаль, триацетат 549
Глюкаровая кислота 518, 527
D-Глюкоза
в гликозидах 546
в пневмококках 565
в сложных липидах 622, 623
восстановление 527
конфигурация 532, 533
образование лактона 94, 95
превращение в *D*-арабинозу 529
синтез 537
строение 510
D-Глюкоза
фенилозазон 521
фосфат 568
эпимеризация 524
D-Глюкозамин 527, 563, 564, 637
Глюкозиды 95
Глюкозооксидаза 709, 710
D-Глюконамид 530
D-Глюконат кальция 530
Глюконовые кислоты 526—528, 537, 541, 709, 710
Глюконолактоны 526, 530, 541, 542, 710
Глюкопираноза 512
пентаацетат 514
Глюкопиранозиды 540
Глюкопротеиды 655, 685
Глюкосахарные кислоты 527, 528, 559
Глюкуроновая кислота 545, 564, 565
Глюкуронозиды 545
Глюцит (Сорбит) 527, 528
Гомолитическое замещение см. Нуклеофильное замещение
Гомосалициловый альдегид 375
Гомосерин 725
D-Гомостероиды 107
Гомостильбенхинон 409
Гомотропилий гексахлорантимонат 480
Гомофталевая кислота 354, 355
Гомоцистеин 631
Горловая кислота 609
Гормоны 96 сл., 725
адренокортикотропный 685
гипофиза 677, 685
β-меланоцитстимулирующие (МСГ) 684
пептидные 677
поджелудочной железы 681
роста 643
стероидные 626
стимулирующие интерстициальные клетки (ИЦС) 685
щитовидной железы 683
фолликулостимулирующие (ФСГ) 685
эстрогенные 103
Госсипол 303
Грамицидины 687
Грамположительные и грамотрицательные бактерии 609
Гуанидин 632
Гуаниловая кислота 719
Гуанин 718, 720, 721
Гуанозин 719
Гулоза 532, 533

ДДТ (Дихлордифенилтрихлорэтан) 327
Дегидрирование
гидроароматических углеводородов 152
действием серы 152
селеном 152, 153
циклоалканов 154
Дегидроабиетиновая кислота, метиловый эфир 387
Дегидроаскорбиновая кислота 555, 556
Дегидрацетовая кислота 13
Дегидробензол (Бензин) 277 сл., 398, 399
Дегидрогеназы 528, 702

1,1-Диметилциклопропанкарбоновая-2 кислота 13
Диметилэтилпирролы 659
3,4-Диметокси-ω-аминоацетофенон 397
3,4-Диметоксиацетофенон 397
2,3-Диметоксибензальдегид 377
3,4-Диметоксибензальдегид (Вератровый альдегид) 377
2,6-Диметоксибензойная кислота 324
2,3-Диметокси-1,4-бензохинон 289
2,2-Диметоксииндандион-1,3 395
6,7-Диметокси-3-метил-5-изопропилнафтол-1 303
3,4-Диметокси-ω-оксимидоацетофенон 397
3,4-Диметоксифенантрен 257
3,4-Диметоксифенантрен-9-карбоновая кислота 257
Ди-(*м*-метоксифенил)-кадмий 381
2,6-Диметоксихинон 423
1,3-Диметоксициклогептатриен 486
1,2-Диметоксиэтан 16
Диморфеколевая кислота 587
Ди-β-нафтол 301, 302
Динитрилы 77, 78
м-Динитроанилин 227, 228
2,4-Динитробензойная кислота 139
3,5-Динитробензойная кислота, хлорангидрид 344
м-Динитробензол 134, 189, 226
о-(*п*)-Динитробензол 189, 191—193, 254
Динитробензолсульфенилхлорид 223
2,2′-Динитродифенил 326
3,3′-Динитродифенил 256
4,4′-Динитродифенилкарбодиимид 243
4,4′-Динитродифенилметан 315
1,3-Динитроиодбензол 313
2,4-Динитроиодбензол 314
Динитрокрезолы 197
Динитронафталины 453
2,4-Динитро-1-нафтиламин 248
2,4-Динитронафтол-1 226, 453
2,4-Динитро-1-нафтол-7-сульфокислота (Флавиан) 644
2,4-Динитростильбен 191, 198
Динитротолуолы 190, 196, 198, 225, 363
2,4-Динитрофенилгидразин 97, 193, 259, 677
Динитрофенилгидразоны 375
4,4′-Динитрофенилдибромметан 315
Динитрофенилдисульфид 223, 235
2,4-Динитрофенол 199, 201, 270, 271, 285
2,4-Динитро-5-фторанилин 675
2,4-Динитрофторбензол 531, 675
2,4-Динитрохлорбензол 192, 199, 202, 223
Диоксан-сульфотриоксид 213
3,4-Диоксиаллилбензол, метиленовый эфир (Сафрол) 377
2,3-Диокси-1,4-антрахинон 289
Диоксиацетон 492
фосфат 568
Диоксиацетон-1-фосфат 707
3,5-Диоксибензойная кислота 288
1,2-Диоксибензол (Пирокатехин) 272, 285, 286, 409
2,5-Диокси-1,4-бензохинон 289
транс-3,4-Диокси-Δ′-диалин 461
2,2′-Диоксидинафтил 301
9,10-Диокси-9,10-дифенил-9,10-дигидроантрацен 382
2,6-Диоксинафталин 463
Диоксистеариновые кислоты вицинальные 582
Диокситетралины 461
3,5-Диокситолуол (Орсин) 303, 304
Диокситриеновые кислоты 582
Диоксолан 105
Диолы циклические 88 сл.
Диосгенин 97, 98
Диоскорея 97, 98
L-α-(Дипальмитил)-лецитин 621
Дипнон 385
Дипольные моменты
азуленов 490
ароматических углеводородов 132, 133
Диполярофил 482
1,2-Ди-*н*-пропилциклопропенилий, перхлорат 481
Дисахариды 542 сл.
L-α-(Дистеарил)-лецитин 620
Ди-(тиенил-2′)-метан и пропан 589
м-Дитолил (3,3′-Диметилдифенил) 260
Дифармазоновый пигмент 528
Дифенил 147, 151, 153, 154, 184, 276, 326
окись 274
производные 255, 256, 325, 326
Дифениламин 227, 228, 235, 236
Дифенилацеталь 373
Дифенилацетилен 157, 340
1,4-Дифенил-2,3-бенздифенилен 503
1,3-Дифенил-2-бензопирилий-4-оксид 400
2,5-Дифенил-3,4-бензфуран 444, 502
Дифенилгексатриен 123
Дифенилгуанидин 242
Дифенилдиазометан 25, 87, 420
Дифенил-2,2′-дикарбоновая кислота 349
Дифенилдикетон 31
3,4-Дифенил-1,2-диметиленциклобутан 500
Дифенилдиметилспироциклопентаны 25
Дифенилдинатрий 184
Дифенилдисульфид 222
1,1-Дифенил-2,2-дихлорэтилен 23
Дифенилен 279, 280, 468, 495
окись 150
Дифенилениодоний 495
о-Дифениленртути тетрамер 281, 282
1,3-Дифенилимидазолидон-2 29
2,3-Дифенилинденон 399
Дифенилиодония гидроокись 331
Дифенилкарбен 420
N,N′-Дифенилкарбодиимид 242
Дифенилкетен 34
Дифениллитий 276
Дифенилметан 139, 151, 159
S-Дифенилметил-*L*-цистеин 666
N,N′-Дифенилмочевина 240
Дифениловый эфир 76, 170
Дифенилсукциндандиен 503
Дифенилсульфоксид 223
Дифенилсульфон 215, 222, 223
N,N′-Дифенилтиомочевина (Тиокарбанилид) 241
3,5-Дифенилтолуол 177
3,4-Дифенилфенол 438

1,1-Дибром-2,3-диметилциклопропаны 16
Дибромкарбен 16, 17, 340, 488
Дибромксилолы 179
2,4-Дибромментон 273
Дибромнафталин 456
Дибромнафтолы 455
7,7-Дибромноркаран 26
7,7-Дибромноркарен-3 19
1,5-Дибромпентан 39
1,3-Дибромпропан 38, 39
β,β-Ди ром[illegible]ирол 23
Дибромтолуидины 233
2,6-Дибромфенол-4-сульфокислота, натриевая соль 221
Дибромциклогексаны 164
Дибромэтан 39
п-Ди-*трет*-бутилбензол 156, 157
2,6-Ди-*трет*-бутил-4-метилфенол 300
Ди-*трет*-бутилнитроксид 237
Ди-*н*-бутилсульфон 309
1,3-Ди-*трет*-бутилциклогексан 50
2,4-Ди-*трет*-бутилциклогексанон 51
Ди-*трет*-бутилэтилен 156
о-Дивинилбензол 157
м-Дигалловая кислота 345
2,6-Дигалоидбензальдегиды 398
β, β-Дигалоидолефины 23
Дигвайазуленовый эфир 492
Дигидроазулены 34
1,4-Дигидробензойная кислота 337
1,2-Дигидробензол 122
Дигидрогексафенилпентален 506
Дигидрогиднокарповая кислота 590
1,4-Дигидродифенил 184
Дигидрокроконовая кислота 290
1,4-Дигидронафталин-1,4-эндоксид 278
Дигидропентален 503, 504
Дигидропиран 20, 612
Дигидропорфирины 567
Дигидростеркуловая кислота 19, 36
Дигидрохаульмугровая кислота 590
Дигидроцибетон (Циклогептадеканон) 78
Дигипнон 385
D-Дигиталоза 546
Дигитогенин 545
Дигитоксин и дигитоксигенин 545
Дигитоксоза 545, 546
Дигитонин 100, 545
Диглицилглицин 660
Ди-*п*,*п*′-диметиламинобензофенон (Кетон Михлера) 380
1,1-(Ди-*п*-диметиламинофенил)-этилен 128
Диенины 277
Диеновый синтез 418, 472
дегидробензола 278
никелоцена с ацетилендикарбоновой кислотой 498
окталинов 459
пимелиновой кислоты 64
Диеноны 221
Диены
оптическая активность 87
разделение на антиподы 88
Диизобутилкетон 88
2,6-Диизопропилфенол 293
Диизопропилфосфотрипсин 698
Диизопропилфторфосфат (ДПФ) 698
Динновые кислоты 584
4,4′-Диоддифенил 326
Диодтирозин 635, 643, 683
3,4-Дикарбметоксикоричная кислота 259
Дикарбонаты сахаров 520
Дикетен 79
Дикетоангидрид 287
9,11-Дикетодифенилсукцинидан 503
Дикетолы 392
9,11-Дикетоноиадекановая кислота 36
α-Дикетоны 217, 394, 395
Дикетопиперазин 648
Дикетоциклобутендиол 497
Дилактонодикарбоновая кислота 66
о,*о*′-Дилитий-*о*-терфенил 282
Димеризация 30 сл.
аддитивная 65, 66
п-(N-диметиламино)-азобензол 262
п-Диметиламинобензальдегид 360, 363, 372, 641
п-Диметиламинобензофенон 380
N,N-Диметиламинометилферроцен 475
ω-Диметиламинопропиофеноны 397
N,N-Диметиланилин 201, 226—230, 239, 370
2,3-Диметилантрацен 278
Диметилацетилен 155
2,4-Диметилацетофенон 384
2,4-Диметилбензойная кислота 170
Диметилбензохинондиазид 217
Диметилбензохинониды 33, 217, 413
2,5-Диметилгександиол-2,5 65
2,5-Диметилгексин-3-диол-2,5 170
3,3′-Диметил-4,4′-диаминодифенил (*о*-Толидин) 209
3,3′-Диметилдифенил (*м*-Дитолил) 260
2,7-Диметилдифенилен 495
4,6-Диметил-2,2-дифенил-α-пиран 176
1,2-Диметиленциклобутан 500
1,1-Диметил-2-изобутенилциклопропан 13
3,8-Диметил-5-изопропилазулен 490
2,4-Диметилминдальная кислота 384
1,4-Диметилнафталин 173
2,3-Диметилнафтохинон 421
4,6-Диметилпирон-2 176
4,6-Диметилпирон-2-карбоновая-5 кислота 14
N-Диметил-1,3-пропандиамин 243
1,2-Диметилпропенилллитий 25
Диметилсульфоксид 223
Диметилтетрадекандиол-2,13 66
1,1-Диметилтетралин 169
Диметилтетрафенилфталат 394
2,5-Диметилтиофен 589
Диметилтреаровая кислота 518
3,4-Диметил-*L*-треонамид 556
6,6-Диметилундекандиовая кислота 589
N,N-Диметил-*п*-фенилендиамин 240
Диметилфенолы (Ксиленолы) 150, 410
Диметилформамид как формилирующий агент 370
Диметилфталат 338
3,6-Диметилфталевая кислота 172
ангидрид 172
3,6-Диметилфталид 173
6,6-Диметилфульвен 469
4,5-Диметил-1,2-хинон 410
Диметилциклогексаны 52, 152

Запахи
привлекающие и отпугивающие насекомых 613 сл.
Заслоненное взаимодействие 46, 47
Защита
аллилмеркаптогруппы 663
бутокси-665
S-защита цистеина 660
карбобензокси-661, 665
сульфоксидная 663
тетрагидропиранильная 609
тозильная 665
формильная 665
фталоильная 663, 666
циклопентилоксикарбонильная 665
Зеин 642, 655
Зефиран 602
Зимогены 697

И-кислота 463, 464
Игепоны А и Т 600
Идоза 532, 533
DL-Идосахарная кислота 560
L-Идуроновая кислота 565
Изоаллоксазин 700, 704, 709
Изоамилол 289
Изобициклопентадиен 503
Изобутан 15
Изобутилбензол 309
Изовалериановая кислота 574
аминопроизводное см. Валин
3-Изогексилнафтазарин 434
Изодегидрацетовая кислота 14, 176
Изодиазотат 248
Изодурол 131, 151
Изокариофиллен 90, 91
Изолейцин 594, 630, 638, 652, 681
Изолимонная кислота 713, 714
Изоломатиол 432, 433
Изомальтоза 554
Изомасляная кислота 575
Изомеры разделение
анса-соединений 82
декалинов (*цис-* и *транс-*) 43
диенов 88
тетраметилциклобутандиолов 32
Изомикомицин 604, 605
Изонафтазарин 410

Изонитрил (Фенилизоцианид) 244
Изонитрильная реакция 244
Изопреноиды 154, 626
п-Изопропиланилин (Кумидин) 231
м-Изопропилацетофенон 168
2-Изопропил-4-*трет*-бутилциклогексанон 51
Изопропилиденовые производные сахаров 518
4-Изопропилтрополон 481
о-Изопропилфенол 293
4-Изопропилциклогексанол 52, 53
Изосафрол 377
Изосахароза 548
Изотерпеноиды 154
Изотетралин 457
Изофталевая кислота 115, 348, 353
Изохинолин 149
Изоцианаты 240, 242, 245

Изоцианиды 244, 245
Изоэвгенол 271, 292, 376
Изоэлектрические точки
аминокислот 630, 631, 633
белков 673, 674
гемоглобинов 657
Иэтионовая кислота (Сульфоэтанол) 600
Илиды 23, 24, 266, 469
Имидазол 698, 700
Иминохлорид 371
Иминоэфиры 380
«Импрегнит» 218
Инверсия конфигурации 514, 515, 637
Инвертаза 510
Инвертные
мыла 601
сахар 510
Индамин 408
Индан (Гидриден) 171
Индандион-1,2 217
Индандион-1,3 383
Индандион-1-диазид-2 (2-Диазоинданон-1) 217
Инданон-1 83, 169
Инданон-2 383
Индантреновые красители 148
Индантрион-1,2,3,2-гидрат 636
Индапы 493
Инден 146, 154, 383
Инденокарбоновая кислота 431
Индиго III, 199, 224
Индол 149, 370
3-Индолилацетонитрил 653
Индофенол 408
Индукционный эффект 76, 131 сл., 736
Инозитфосфаты 558, 559, 621, 622
Инозиты 558 сл.
Инозозы 559, 560, 562, 563
Инсектициды 327
Инсулин 642, 643, 673, 674, 681
Интерцитиальные клетки (ПЦСГ) 685
Инулин 547, 555
Информационная РНК 719, 721
п-Иоданилин 314
о-Иодбензойная кислота 283
п-Иодбензойная кислота 323
Иодбензол 252, 312
Иодирование 313
Иодметилаты 88
Иодметилцинк иодистый 20, 21, 22
Иодобензол 331
Иодозобензол 330, 331
2-Иодозодифенил 495
Иодфенилртуть 280
о-Иодфенол 295, 326
Ион-радикал нафталина 458
Иприт 218
ИЦГС 685

Кадмийорганические соединения 381
Казеин 635, 643, 655, 674
Каллидин и каллидиноген 686
Калликреин 686
Калоригенное действие 683
Каменноугольная смола 146
Каменный уголь 146, 150
α-Камлоленовая кислота 588
Камфарное масло 377

9,9-Дифенилфлуорен 276
Дифенилфталат 665
2,3-Дифенилхиноксалин 392
Дифенилхлорфосфат 667
Дифенилциклобутендион 31
4,4-Дифенилциклогексадиен-2,5-он-1 438
2,2-Дифенилциклопропанкарбоновая кислота 25
α,α-Дифенилэтилен 174
Дифенилэтоксициклобутенон 34
α,α′-Дифенилянтарная кислота, диэтиловый эфир 31
α,β-Дифенилянтарная кислота 503
Дифеновая кислота 256, 341, 352
ангидрид 341, 352
Дифеновый альдегид 460, 461
Дифеноила перекись 341
Дифенохинон 300, 404, 409
Дифосфопиридиннуклеотид 703
Дифтерия, токсин 727
Дифторамин 10
Дифторкарбен 19
1,1-Дифторциклопропаны 19
Дихлорамин-Т 218
1,3-Дихлорацетон 11
2,6-Дихлорбензальдегид 361, 362
2,6-Дихлорбензальхлорид 362
Дихлорбензолы 226, 312, 314
β,β-Дихлор-*трет*-бутилбензол 16
2,5-Дихлор-3,6-диметокси-1,4-бензохинон 416
Дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ) 327
1,1-Дихлор-2,2-дифторэтилен 30, 31
2,4-Дихлорейон 31
Дихлоркарбен 15—18, 23, 24, 244, 245, 373—375
N-(Дихлорметилен)-анилин 244
10-Дихлорметил-2-кетогексагидронафталин 375
2,4-Дихлор-2-метил-4-хлорфеноксиуксусная кислота 275
2,3-Дихлор-1,4-нафтохинон 409
7,7-Дихлорноркариан 17, 18
1,3-Дихлорпропан 7
β,β-Дихлорстирол 23
3,4-Дихлор-1,2,3,4-тетраметил-1-циклобутен 500
2,5-Дихлорфенилгидразон 535
2,4-Дихлорфенилкарбаминовая кислота, хлорамид 218
2,4-Дихлорфеноксиуксусная кислота («2,4-Д») 284
Дихлорхиноны 412
Дихлорциклооктадиен 121
2,3-Дихлорциклопентен-2-дион-1,4 472, 473
1,1-Дихлорциклопропан 15
2,3-Дициан-1,4-бензохинон 419
2,3-Дициангидрохинон 412
2,3-Дицианхинон 412
Дициклогексиламмониевые соли 665
Дициклогексилбензол 163
N,N′-Дициклогексилкарбодиимид 49, 242, 668, 670, 713
N,N′-Дициклогексилтиомочевина 242
Дициклопентадиен 56
Дициклопентадиенилжелезо 474
Дициклопентадиенон 473, 474
Диэтилалюминий иодистый 22
Диэтиланилин 227, 294
2,2-Диэтил-4,7-диметилиндандион-1,3 172
Диэтиловый эфир фосфористой кислоты 180
Диэтилсульфат 216
Диэтилфенилмалонат 398
Диэтилфосфит 245
1,2-Диэтилциклопропаны 21
ДНК 719—722
Додекагидротрифенилен 155
Додекандиовая кислота 60
Додецилен-9-овая кислота 579
Докозадиен-5,13-овая кислота 579
ω,ω-Докозандикарбоновая кислота 64
Докозен-5-овая кислота 579
Доутерм А 154
ДПН 703
Древесина 551
Дрожжи 558, 634, 696, 697, 703, 708, 717
Дросерон 427
Дубильные вещества 345
Дунион 434
Дурогидрохинон 158
Дурол 151, 152, 160, 161
Дуроловая кислота 170
Дуролсульфокислота 177, 178
Дьенколовая кислота 635

Еиамии 64
Ендиолы 525, 555, 563
циклические эфиры 392, 393
Ендионы 412, 472
1,5-Енины 509
Енолазы 708

Желатин 629, 655, 674
Желчные кислоты в липидах 625
Желчь 625
Жирноароматические кислоты 353 сл.
углеводороды 174
Жирные кислоты
ацетиленовые природные 602
биосинтез 715
выделение 577
липидов 573
ненасыщенные 578 сл.
распределение в растительных глицеридах 591
синтез 583, 588, 590
Жировая оболочка бактерий 605
Жиры (Липиды) 573 сл.
гидрирование 576
говяжий 575
нейтральные 573
ненасыщенность 574
омыление 596
резервные человека 576
рыбий 576. 578
шерсти 592
Завивка волос 654
Замещение гомолитическое см. Нуклеофильное замещение
Запахи
матки 611

Клатраты 310
Клеве кислоты 464, 465, 466
Кобальт-бис-салицилальдегидэтилендиимин 376
Когалактовальдеказа 707
Кокарбоксилаза 708, 713
Кокс 146
Коксование угля 146, 150
Кокцериловый спирт 592
Коллаген 345, 634, 635, 642, 643, 651
Колхицеин 483, 484
Колхицин 481, 483, 484
Кольца складчатые (ненапряженные) 41
π-Комплексы
гексаэтилиденциклогексана с нитрометаном 187
диметилацетилена с карбонилом железа 158
олефинов с однохлористой медью 258
— с селеном 581
пикриновой кислоты с углеводородами 211, 212
с полинитросоединениями 280
тетрабромциклобутана 499
тетрафенилциклобутадиена 500
тетрацианхинондиметана с пиреном 185
тетрацианэтилена с азуленами 491
— — дифениленом 496
фенантрена с полинитросоединениями 211, 212
хромовые 157
циклоалкенов 10
циклопропана с тетранитрометаном 12
σ-Комплексы 127—131
Конденсация
альдольная 305, 385
ацилоиновая (бензоиновая) 79, 80, 389, 390, 708
по Фриделю—Крафтсу 166
сложно-эфирная 14
формальдегида 11, 69, 535
Константы диссоциации
аминокислот 633, 634
многоосновных кислот 352
Константы равновесия 334
изомеризации *цис-транс*-декалинов 43
образовании π-комплексов 10, 185
цис-транс-превращений 50
Константы скорости 334
Конфигурации установление
аминокислот 637 сл.
сахаров 531, 532
Конформации
алмаза 41, 42
белков 693, 694, 696
гетероциклических колец 75 сл.
цис-транс-декалинов 42
диметилциклогексанов 52
ДНК 720
δ-лактонов 95
пиперидина 76
пираноз 512
полукресла 520, 521, 550
«растянутой формы» 51
α-спираль 693
тетрагидрофурана 76
устойчивость 49, 52
Конформации
циклогексана 41, 46 сл.
циклогексена 53
циклооктатетраена 123
циклооктена 85
циклопентана 54
Концевые группы
белков 675
полисахаридов 553
Корилагин 348
Корниомиколеновая кислота 609, 610
Корнум 654
Коричная кислота 354, 372
нитрил 257
Коричный альдегид 175, 355
Кортизол 96
Кортизон 96 сл., 528, 685
3-Кортикотропин 685
Кофейная кислота 346
Коферменты 435, 702, 707
Коха кислота 465
Коэнзимы 702
A 711 сл.
Q 435
Коэффициенты распределения метилбензолов 129
Крахмал 510, 553 сл.
м-Крезилацетат 296, 297
м-Крезол 150, 271, 279
о-Крезол 150, 271, 275, 375
п-Крезол 150, 220, 250, 262, 271, 375
Криптопиррол 659
Кровяная плазма и сыворотка 656
Кроконовая кислота 290, 497
Кроцеиновая кислота 462
Ксилан 552
Ксиленолы (Диметилфенолы) 150, 410
м-Ксилендисульфокислота 231
Ксилидины 231
п-Ксилилендибромид 356
п-Ксилилендихлорид 319
Ксилилены 182—184
Ксилоза 531, 532, 556
Ксилолсульфокислоты 176
Ксилолы 151, 152
из каменноугольной смолы 147, 148, 175, 231
изомеризация 165
σ-комплексы с HF—BF_3 131
нитропроизводные 190
озонирование 118
окисление 181, 182, 343
реакции замещения 115, 129, 130
сульфирование 142, 176
«Ксилольный мускус» 204
Кубан 501
Кумидин (*п*-Изопропиланилин) 231
Кумол 16, 151, 163, 186
Купферрон 238

Ладан 354
Лакмус 303
Лакриматоры 317, 384
Лактаминовая кислота 624
Лактамы 93, 94
Лактиды
молочной кислоты 69
салициловой кислоты 342, 343

Камфора 152, 154, 558
Канаванин 635
Каприловая кислота 573, 574, 617
Каприновая кислота 573, 574, 588
Капролактам 652
Капроновая кислота 292
Карбазол 149
Карбанилиды 240
Карбанионы 24, 387
Карбен (Метилен) 15
Карбен циклопропилиденовый 26
Карбеновый синтез 17 сл., 22
Карбены 15 сл.
  комплекс с иодистым цинком 21
  образование илидов 23
  реакции 15—18, 19, 20, 479, 488
  синтез 15—19, 23, 28
Карбониевый ион 267
Карбобензоксиглицилгидразид 672
Карбобензоксипроизводные
  аминокислот 661, 662
  сахаров 520
Карбогидразы 716
Карбодиимиды 242 сл., 668, 670
N-Карбоксиангидриды аминокислот 695, 696
α-(*о*-Карбоксибензоил)-нафталин 447
о-Карбоксибензоилуксусная кислота 383, 384
2-Карбоксидифенилиодоний 283
Карбоксилаза 707, 708
о-Карбоксиметилфенил-β-пропионовая кислота 383
2-Карбокси-2′-оксибензофенон 342
2-Карбокси-2′-оксидифенилметан 343
Карбоксипептидаза 697
Карбоксифенилацетонитрил 355
2-Карбоксифенилдиазоний 279, 283
Карбонилдиимидазол 671
транс-Карбонилирование 170
Карбонилолефинирование стереоспецифическое 588
Карбонилфторид 318
9-Карбэтоксипеларгоновая кислота 590
5-Карбэтоксипуригаллин 483
1-Карбэтокси-β-тетралон 383
N-Карбэтоксифталимид 664, 670
2-Карбэтоксициклопентанон 66
Карвакрол (1-Метил-4-изопропил-2-оксибензол) 271, 291, 292
Кариофиллен 73, 90, 91
β-Каротин 627
Каротиноиды 627
Каталаза 716
Катализаторы
  алкилирования по Фриделю—Крафтсу 160—161
  ацилирования по Фриделю—Крафтсу 166 сл.
Катенан 81
Катехины 347
Квадрициклен 27
Квадрицикло-[2,2,1,$0^{2,6}$,$0^{3,5}$]-гептан 27
Квазиаксиальные связи 53
Квазизаслоенные взаимодействия 49
Квазиэкваториальные связи 53
Квазиэнантиомерные лактоны 541
п-Кватерфенил 151
Квебрахит 560—562
Кёнига соль 494
Кератин 642, 643, 654, 694
  денатурация 672
Кетали
  бензила 394, 395
  фенантренхинона 394
Кетен 12, 15, 33, 79
Кетены 31, 69, 79
  диацетаты 438
Кетимин 380
α-Кетоальдегиды 365
2-Кетоальдоновая кислота 530
α-Кетоглутаровая кислота 713, 714, 715
2-Кето-*L*-гулоновая кислота 557
9-Кетодецен-2-овая кислота 611, 612
Кетодигидробензол 272
7-Кетокаприловая кислота 613
Кетокислоты 50, 167, 171
Кетоксиды 399, 400
α-Кетолмонофосфат 392
α-Кетолы 525, 528
Кетон Михлера (Ди-*п*-диметиламинобензофенон) 380
«Кетонный мускус» 204
Кетоновые тела 716
Кетоны
  ароматические 142, 146, 166, 360 сл.
  — азидное расщепление 397
  — в синтезе аминов 396
  — синтез 379
  восков 592
  гидроароматические 272
  жирноароматические 171
  метилирование 394
  α,β-ненасыщенные 322, 379, 381
  окисление 71
  с метиленовыми мостиками 81 сл.
  фенилирование 398
  циклические 68, 77 сл., 81, 89, 168, 379
1-Кето-Δ^9-окталин 459
γ-Кетопимелиновая кислота 65
11-Кетопрогестерон 103
Кетоспирты восков 592
12-Кетостероид гекогенина 217
1-Кетотетрагидрофенантрен 272
Кефалин 621, 622
π-Кислоты 185, 417, 419
Кислоты карбоновые
  ароматические 333 сл.
  — этерификация 356
  бициклические 28
  высшие 63
  дегидрирование 68, 69
  деградация 179
  декарбоксилирование 179
  ω,ω-дикарбоновые 59 сл.
  жирноароматические 353 сл.
  жирные см. Жирные кислоты
  идентификация 384
  ненасыщенные 69, 578, 581, 582
  оксикислоты см. Оксикислоты ненасыщенные
  отличие C_5 от C_6 и выше 68
  пиролиз смеси с окисями 77
  ряда сахаров 71, 94 сл.
Китовый жир 576, 578

Мед 510
Медовый камень 351
Мезидин (2,4,6-Триметиланилин) 237
Мезил хлористый 59
Мезитила окись 155
Мезитилальдегид 368
Мезитилен 151
  азосочетание 264
  диазотирование 250
  π-комплекс 131
  металлирование 324, 325
  окисление 350
  реакции замещения 142
  синтез 155, 157, 161
  строение 114, 115
Мезитиленкарбоновая кислота 336, 514
Мезитиллитий 325
Мезитоилпроизводные сахаров 514, 515
Мезитол (2,4,6-Триметилфенол) 293, 438
Мезовинная кислота 518, 531
Мезогидробензоин (Стильбендиол) 340, 391
Мезоинозит 562
Меланин 702
β-Меланоцитстимулирующий гормон 684, 685
Меллит 351
Меллитовая кислота 114, 351—353
Меллофановая кислота 351, 353
Ментол 550
l-Ментон 273, 292
β-Меркаптопропионовая кислота 70
Метаболизм
  жирных кислот 578
  углеводов 570, 713
Металлирование 185, 324
Металлоорганические соединения 323, 381
Метандиазит см. Диазометан
Метаниловая кислота (*м*-Аминобензолсульфокислота) 235
Мета-ориентанты 134, 135, 138, 141—143, 161
Метгемоглобин 657
Метилакрилат 25
α-Метиларалкилбензилсульфон 309
Метилаль 319
Метиланилид 195
N-Метиланилин 226, 227, 230, 237, 244
Метиларбутин 513, 545
Метилацетилен 9
о-Метилбензальдоксим 246
N-Метил-5,6-бензизоиндол 444
N-Метилбензиламин 365
о-Метилбензилдиметиламин 268
Метилбензилкетон 398
О-Метилбензиловая кислота 394, 395
Метилбензоат 132, 337
Метилбензолы 129, 130, 336
2-Метил-4-*трет*-бутилциклогексанон 51
N-Метил-*L*-валин 687
2-Метил-1,2,3,4,5,6-гексагидро-2-бензазоцин 268
2-Метилгексановая кислота 511
Метилглиоксаль 118
α-Метилглутаровая кислота 74
β-Метил-*D*-глюкозид 94, 95
9-Метилдекалин 43
10-Метилдекалон-2 375
4-Метилдиазоаминобензол 263
4-Метил-1-дихлорметилциклогексадиен-2,5-он-1 375
Метилен (Карбен) 15
Метилен-бис-бензохинон 423
Метиленимин 365
β-(о-Метиленкарбоксифенил)-пропионовая кислота 354, 356
Метиленциклобутанолы 24
N-Метилиденбензиламин 364
γ-Метилиденглутаминовая кислота 635
24-Метилиденхолестерин 613
Метилиденциклобутан 24
1-Метилиденциклопропан-*транс*-дикарбоновая-2,3 кислота (кислота Фейста) 14
1-Метил-4-изопропил-2-оксибензол (Карвакрол) 271, 291, 292
1-Метил-4-изопропил-3-оксибензол (Тимол) 271, 273, 291, 292, 369
2-Метил-5-изопропилциклопентанон 73
Метилизотиоцианат 676
Метилирование
  гомолитическое 144, 196
  исчерпывающее углеводов 542, 544, 553
  кетонов 394
  циклопропиламина 8
3-Метил-4-(β-карбоксиэтил)-пиррол-2,5-дион 659
5-Метил-2-карбэтоксициклопентанон 74
Метилнафталины 147, 148, 173
Метил-β-нафтилкетон, окисление гипохлоритом 335
β-(2-Метилнафтоил-6)-пропионовая кислота 455
2-Метил-1,4-нафтохинон 414, 421
  окись 418
5-Метил-1,4-нафтохинон 419
S-(2-Метил-1,4-нафтохиноил-3)-глутатион 415
1-Метилнафтотриазол-4,9-хинон 420
Метилоксиацетофеноны 296, 297
2-Метилпентан 35
Метилпикрамид 201
Метилпиранозиды 513
1-(2′-Метилпропенилиден)-2-фенилциклопропан 16
5-Метилрезорцин 346
Метилрозанилин 112
10-Метилстеариновая кислота 606
N-Метилтаурин 600
3-Метилтетрил (Нитрамин) 197
Метил-2-тиенилкетон 168
Метилтиогидантоин 676
N-Метил-*п*-толуидин 238
Метил-2,4,6-тринитрофенилнитрамин см. Тетрил
α-Метилтропоновая кислота 70
α-Метилфенилгидразин 238
Метилфенилкарбаминоилхлорид 370
Метилфенилнитрозамин (N-Нитрозо-N-метиланилин) 237
N-Метилформанилид 369
2-Метилфуран 590
Метилфуранозиды 513
1-Метилхинизарин 434
α-Метилхинолин (Хинальдин) 324
Метилхиноны 423

Лактобацилловая кислота 36, 37
Лактоглобулины 643, 674
Лактоза 542, 543
Лактол 72
Лактоноортоэфир стильбена и фталевой кислоты 340
Лактоны 68, 93 сл.
оксикислот 49, 50
о-(оксиметил)-фенилуксусной кислоты 71
15-оксипентадекановой кислоты 46
рамноновой кислоты 542
салициловой кислоты 342
с большими кольцами 71
β-Лактоны 69, 70
γ-Лактоны 71, 72, 94 сл.
альдоновых кислот 526, 541
δ-Лактоны 71, 72, 95
Ланостерин 592, 628
Лантионин 635
Лапахол 428, 430
ω-оксипроизводное 432
α и β-Лапахоны 428, 429
Латеритин 688
1-Лаурил-3-этилбензотриазолий 602
Лауриновая кислота 65, 573, 574
Лаусон 426, 428
Левоглюкозан 550
Левулоза 510
Лейкомелон 425
Лейконовая кислота 290, 291
Лейцин 630, 631, 638, 646, 649
Леканора 303
Леканоровая кислота 346
Лесквероловая кислота 587, 616
Лецитин 619, 620
Лигнин 551
Лигносульфонаты 551
Лигноцериновая кислота 574, 575, 594, 622, 623
Лизин 631, 632, 634, 638, 642, 644, 652, 657, 665, 675
Ликановая кислота 579, 599
Ликсоза 531, 532
Лимонная кислота 713—715
D-Лимонен 21
Линдан (Гаммексан) 327, 328
Линолевая кислота 65, 579, 576—579, 583, 584, 594
Линоленовая кислота 65, 573, 579, 586, 595
γ-Линоленовая кислота 578, 579, 586
Линэлаидиновая кислота 581
Липиды 573 сл.
бактериальные 605
диольные 573
маточного молочка 610
неомыляемые 625
рабочей пчелы 610
сложные 619
Липоновая кислота 616
Липопротеины 656, 657
Липофильная группа 634
Лириодендрит 561, 562
α-Литийметилхинолин 324
9-Литий-10-феноксифенантрен 281
Литийэтиланилид 77
Ломатиол 432
Магнолол 303
Магнийорганические соединения 174, 321, 372
Малеиновая кислота 61
арилпроизводные 258
эфир 258
Малеиновый ангидрид 66, 144, 287
Малоновая кислота 60
эфиры 29, 61, 67
Малоновые синтезы
аминокислот 646
оксикислот циклических 49, 50
пронзводных циклопропана 8
циклических кислот 39
Мальтоза 510, 542, 544, 553
Манна 524
Маннаровая кислота 518
Маннит 523, 524, 537, 561
диацетонид 561
D-Манногептулоза 535
Манноза 520, 523, 524, 533
D-Маннозамин 527
Маннуновые кислоты 526, 537, 542
D-Маннофураноза 520
Маргариновая кислота 573
Масла
ализариновое 599
анисовое 292, 376
арахисовое 575
бабассу 575
бразильского ореха 575
«вареное» 596
высыхающие 594 сл.
гвоздичное 73, 90, 292
горького миндаля 110, 361, 389
земляного ореха 576
камфарное 377
касторовое 575
— сульфированное 599
коксового ореха 575
коровье 575
кошачьей мяты 72
кукурузное 594
льняное 575, 594
ойтисиковое 594
оливковое 575
пальмовое 575
пальмоядровое 575
перилловое 594
«продутые» 596
рапсовое 575
растительные 574
соевое 576, 594, 620
сассафрасовое 377
сульфнрованные 599
тунговое 594
фенилгорчичное 241
хаульмугровое 608
хлопковое 576, 594
эфирные 361
Масляная кислота 574
Масс-спектрометрия 676 сл.
Маточное
вещество 611, 612
молочко 610, 613
Матрикариевый эфир 604
Мевалоновая кислота 628
Мевалонолактон 628

Нафтохиноны 408, 409, 412, 418, 426, 627
нормальные потенциалы 404, 405
Нафтсультам-2,4-дисульфокислота 466
Небензоидные ароматические соединения 468 сл.
Невиля-Винтера кислота 462
Недокись углерода 61
Нейраминовая кислота 623, 624
Немотин и немотиновая кислота 605
Ненапряженные кольца 41
Непеталактон 72
Непеталовая кислота 72, 73
Непеталовый ангидрид 73
Непетовая кислота 74, 75
Непетоновая кислота 73, 74
Нервоновая кислота 579, 622, 623
Никелоцен 497
Никотинамид 702
Никотинамидадениндинуклеотид (НАД) 703, 707
Никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ) 703
Нингидрин 395, 636, 642
Нитрамин (3-Метилтетрил) 197
Нитрилы
ароматические 220
— гидролиз 336
— синтез 220, 252, 326, 327, 336, 371
триметил уксусной кислоты 65
циклогексен-3-карбоновой кислоты 64
Нитроадамантан 58
4-Нитроазобензол-4-карбоновая кислота 614
2-Нитро-4-аминонафтол-1 226
Нитроанизолы 193, 235, 250
м-Нитроанилин 227, 231
о-Нитроанилин 191, 225, 227, 228, 232
п-Нитроанилин 227, 231, 241
2-Нитроанилин-4-сульфокислота 232
Нитроацетанилиды 232
Нитробензальдегиды 360, 364, 372
п-Нитробензилхлорид 364
Нитробензойные кислоты 139, 191, 225, 333, 344
Нитробензол
восстановление 205 сл., 209, 230
дипольный момент 132
синтез 113, 126, 131
реакции замещения 134 сл., 144, 168, 191, 196
резонансная стабилизация 135
сульфирование 235
м-Нитробензолсульфокислота 134, 191, 235
о-Нитробензолсульфохлорид 235
Нитрование
ароматических систем 125, 126, 127
влияние заместителей 138 сл.
фенолсульфокислот 199
Нитродибромбензол 116
п-Нитро-N,N-диметиланилин 240
о-Нитродифенилдиазоний 254
Нитродифенилы 139, 190
Нитрозамины 237, 238
Нитрозирование
аминов 238, 239
фенолов 239
Нитрозит 90
N-Нитрозоацетанилид 248
п-Нитрозо-N,N-диметиланилин 239, 240
N-Нитрозодифениламин 238
о-Нитрозоиодозобензол 332
Нитрозолактамы 94, 248
Нитрозо-N-метиланилин 237, 238
Нитрозомочевина 25
Нитрозонафтолы 250
о-Нитрозонитробензол 191
Нитрозония-ион 250
С-Нитрозосоединения 239
Нитрозотетрафторборат 254
N-Нитрозофенилгидроксиламин 238
п-Нитрозофенол 240, 285
Нитрозофенолы 411
п-Нитрокарбобензоксн защита 665
о-Нитро-N-метиланилин 193
Нитромускус 204
Нитронафталинсульфокислоты 465
Нитронафталины 450, 452
3-Нитро-1,2-нафтохинон 420
5-Нитро-2-*н*-пропоксианилин 219
Нитросоединения 189
восстановление 224 сл.
синтез 253, 254
Нитроспирты 372
о-Нитротиофенол, натриевая соль 192
3-Нитро-*п*-толуидин 261
Нитротолуолы 132, 190, 191, 196, 231
п-Нитрофенилмышьяковая кислота 255
1-(*п*-Нитрофенил)-бутадиен-1,3 258
п-Нитрофенилгидразин 259
п-Нитрофенилизоцианат 241
п-Нитрофенилкарбамоилхлорид 241
о-Нитрофенилмалоновая кислота, диэтиловый эфир 332
о-Нитрофениловые эфиры аминокислот 669, 672
о-Нитрофенилоксалилацетат 332
м-Нитрофенол 201, 250, 270, 271 285
о-Нитрофенол 193, 195, 270, 271, 285
2-Нитрофлуорен 226
Нитрохлорбензолы 134, 190, 191, 192, 193, 252, 326
2-Нитро-*п*-цимол 225
Нитроэтилпропан, натриевое производное 366
Нонадециловая кислота 573
Нонадиен-1,8 91
Нонандиин-5,8-овая кислота 586, 587
Нонандикарбоновая-1,9-кислота, метиловый эфир 67
Нонулоза 623
Норборнадиен 27
эндо-цис-2,3-Норборнандикарбоновая кислота 498
экзо-Норборненилацетат 27
Норборнильные замещенные 58
Норвалин 652
Норкаран 20, 22, 23, 24
Норкарадиены 34
Норлейцин 652
Норпрогестерон 103
19-Норстероиды 103, 106, 107
19-Нортестостерон 105
Нотатин 709
Нуклеиновые кислоты 566, 673, 717—720
Нуклеозиды 701

Метилхолантрен 212
1-Метилциклогексадиен-1,4 131
Метилциклогексан 47
Метилциклогексенилкетон 381
2-Метилциклопентандион-1,3 107
3-Метилциклопентандикарбоновые-1,2 кислоты 74
1-Метилциклопропен-2,3-дикарбоновая кислота 14
3-Метил-4-этилпиррол 659
Метионилпептиды 725
Метионин 630, 631, 663
молекулярное вращение 638
синтез 646
4-Метоксиазоксибензол 211
2-Метокси-4-аллилфенол (Эвгенол) 271, 292
Метоксибензальдегид 360
Метоксибензойные кислоты 324, 344
4-(Метоксибензоил)-β-пропионовая кислота 295
Метоксибромдифенилы 256
Метоксинафталины 324
Метоксинафтойные кислоты 324
Метокси-1,2-нафтохиноны 406
Метоксинейраминовая кислота 623
β-Метоксипропионовая кислота 70
Метокситетрагидробензофеноны 381
Метокситетралин 107, 108
6-Метокситетралон-1 103, 107
4-Метокси-2,5-толухинон 98
Миелин 655
Миколиленовая кислота 608
Миколовые кислоты 609
Микомицин 603—605
Миндальная кислота 384, 385
амид 390
в амигдалине 361
восстановление 353
нитрил 546
Миоглобин 694, 695
Мио-инозит 562
Миристиновая кислота 573, 574
Михлера кетон 380
Мовеин Перкина 111
Молекулярных орбит теория 496, 499, 501
Молочная кислота 69, 637
Молочный сахар 542
Моль шелкопряда, аттрактант 614
Монолауратглицеринсульфат 599
Мононадфталевая кислота 339
Моносахариды 510
восстановление-окисление 527
размер окисного кольца 516
синтез 535, 538
Морфин 180
Морфолин 64, 396, 687, 688
Мочевины 240
соединения включения 36
Моющая способность 597
Моющие вещества 599 сл.
Муко 562
Муравьиная кислота, эфиры 367
Мускон 44, 77
Мускульный сахар 562
Мускус 44, 46
амбровый 46
Баура 204
Мутаротация 511, 698
Муцины 623
Мыла 596, 597
инвертные 601
Мята кошачья 72

НАД 703, 707, 708, 710, 711
Надбензойная кислота 337, 388
Надмуравьиная кислота 89, 582
НАД-Н 707, 708
Надуксусная кислота 340
НАДФ 703
Нафтазарин 433
Нафталевая кислота 158
Нафталевый ангидрид 348, 349
Нафталин 439 сл.
ароматичность 468
восстановление по Берчу 108
гидрирование 42
из бензола 173
из каменноугольной смолы 111, 147, 148
ион-радикал 458
π-комплекс с полинитросоединениями 211, 212
окисление 338
ориентация производных 452
реакционная способность 456
синтез 153, 154, 181
сульфирование 445
фосфорилирование 145
хлорметилирование 319, 320
Нафталиндикарбоновые кислоты 348, 504
Нафталинсульфокислоты 214, 220, 450
Нафталин-2,3,6,7-тетракарбоновый диангидрид 460
Нафтальдегиды 371
пери-Нафтаноны 448
Нафтацен 148, 149
Нафтиламинсульфокислоты 464, 465, 466
Нафтиламины 450, 451, 462
α-Нафтиллитий 323
α-Нафтилмагнийбромид 336
1-Нафтилметилмалоновая кислота, диэтиловый эфир 320
1-Нафтил-β-пропионовая кислота 320
Нафтиндазол-4,9-хинон 419
Нафтионовая кислота 462
Нафтоилпропионовые кислоты 446
Нафтойные кислоты 336, 450
Нафтокси-радикалы 302
α-Нафтол 150, 181
β-Нафтол 150
восстановление 181, 382
метиловый эфир 107
окисление 301, 302
реакция Бухерера 451
синтез 219, 359
сульфирование 462, 463
Нафтолсульфокислоты 462, 463
β-Нафтолят калия 220
Нафтонитрилы 327, 450, 452
1,2-Нафтохинон-4-сульфокислота 641
1,2-Нафтохинон-4-сульфоиат 411, 416, 417

Оптическое вращение
аминокислот 637 сл.
белков 694
винцинальный эффект 539
ДНК 722
молекулярное 538
сахаров 538, 541
Орнитин 635, 638, 653
Орсеин 303 304
Орселлиновая кислота 346
Орсин 303, 304, 346
Ортаниловая кислота 234, 235
Орто-алкилирование фенолов 341
Орто-ориентанты 134, 135, 139, 140, 143
Орто-эффект 140, 161, 168
Осмия четырехокись 72
Основания
азотсодержащие 149
Манниха 293
пиррометеновые 659
Шиффа 363 365 666
Отпугивающие запахи 613

N-Пальмитилсфингомиелин 623
Пальмитиноленновая кислота 45, 573—575,578, 579, 581, 583, 606, 610, 622
Пальмитон 592
Панкреатическая липаза 591
Пантотеновая кислота 635, 712
Папаин 699
Пара-ориентанты 134 сл., 139, 141, 143
Параформальдегид 319
Парациклофаны 182, 183
Парипаровая кислота 579
Пеларгоновая кислота 573
Пеларгоновый альдегид 582
Пенициллины 635, 708
Пентадециловая кислота 573
Пентален 503
Пенталенид лития 504
Пентаметилбензол 151, 160
Пентаметилбензолсульфокислота 178
Пентаоксифлаван 347
Пентаровая кислота 518
Пентафенилфосфор 323
Пентафторанилин 329
Пентафторбензолсульфокислота 329
Пентафтортиофенол 329
Пентафтортолуол 329
Пентахлорфенол 328, 329, 409, 410
Пентаэритрит 600
моностеарат и монолаурат 601
тетрабромид 24
Пентаэтилацетофенон 163
Пентозаны 552, 553
Пентозы 510
конфигурация 531
Пеонин 112
Пепсин и пепсиноген 697
Пептиды см. также Белки
метионинсодержащие 725, 726
оптически активные 661
синтез 660 сл.
Пербензоильный радикал 388
Пергалоидбензолы 328
Пергидронафталин см. Декалин

Перегруппировки
азоксисоединений 210
аллилового эфира β-нафтола в 1-аллил-2-нафтол 442
аллилсульфонов 309
аллильная 31, 320, 321, 522
Амадори 522
анионотропная 436
Бекмана 387
бензидиновая 208 сл.
бензиловая 385, 394, 430, 482
Демьянова 30
диазоаминосоединений в аминоазосоединения 263, 264
дибромциклогексанов 164
изохолестериновая 37
α-кетолов 525
Клайзена 305 сл.
Курциуса 24
Лобри де Брюина—Ван-Экенштейна 524
нитрозолактамов в циклические диазоэфиры 248
ортаниловой в сульфаниловую кислоту 234
пинаколиновая 386
по Валлаху 211
прототропные 500, 507
семидиновая 209 сл.
Соммле 267
сольволитическая 504
с расширением кольца 268
Стивенса 266
сульфокислот (Якобсена) 177 сл.
типа бензиловой 385
толилгидроксиламина в хинол 436
фенилгидроксиламина в *n*-аминофенол 208, 234
фениловых сложных эфиров 298
феноловых эфиров 305 сл.
фталаминовой кислоты в аитраниловую 341
фталевой кислоты в терефталевую 349
циклопропанола в пропионовый альдегид 11
эфиров по Виттигу 269
Якобсена (сульфокислот) 177 сл.
Перезон и перезинон 424
Перекиси
ароматические 388
ацетила 143
бензоила 143, 184, 337
бензофенона 389
трет-бутила 143
дифенонила 341
поли-*n*-ксилилена 183
фталоила 339, 340
Перекрестная реакция 565, 566
Перенос реакционного центра 414
Переходное состояние трехцентровое 21
Пери-нафтанон-7 320
Пери-производные 439
Периодатное окисление
диоксикислот 582
крахмала 553
сахаров 517
Пероксидаза 716
Перфторнафталин 329
Перхлорфульвален 471, 472

Нуклеопротеиды 717
Нуклеотиды 701
Нуклеофильное замещение 143 сл., 196, 276 сл.
азуленов 493
бромидного иона трихлорометильным 17
водорода в ядре 195
нитрогруппы 192, 372
хинонов 415

Озазоны 521, 522
Озонолиз
антрацена 460
бензола 117, 118
нафталина 460
ненасыщенных жирных кислот 582
трифенилэтилена 389
фенантрена 460
Окисление
анилина 236, 287
гипогалогенитами 335
одноэлектронное 237
периодатное см. Периодатное окисление
по Хукеру 430
Окислительно-восстановительные потенциалы хинонов 403, 405, 411
Окислительное декарбоксилирование 358
Окись
дифенила 274
2-метил-1,4-нафтохинона 414, 421
окталина 49, 50
2-Окса-7,7-дихлорноркаран 17
Оксазолин треонина 650, 651
п-Оксиазобензол (*п*-Бензолазофенол) 210, 211, 261, 265
п-Оксиазосоединения 265
2-Окси-3-алкил-1,4-нафтохиноны 411
Оксиальдегиды ароматические (Альдегидофенолы) 373, 376
2-Окси-3-арил-1,4-нафтохиноны 257
Оксиацетофеноны 271, 296
п-Оксибензальдегиды 360, 373
метиловый эфир 376
Оксибензойные кислоты 114, 333, 334, 344
Оксибензохиноны 423
4-Окси-4′-бромазобензол 211
2-Окси-5-*трет*-бутилбензофенон 298
α-*D*-Оксивалериановая кислота 687
Оксигемоглобин 657
Оксигидрохинон 272
Оксидазы 702
3-Оксидеканоил-N-серин 691
транс-10-Оксидецен-2-овая кислота 611
2-Окси-3-(β,β-диметилвинил)-1,4-нафтохинон 430
п-Оксидифениламин 291
Оксидифенилы 271, 274, 279
Оксидросерон 427
D-α-Оксиизовалериановая кислота 691
5-Оксиизофталевая кислота 482
4-Окси-6-карбокситрополон 481
Оксикетоны 296, 389
Оксикислоты 68, 70, 71
олефиновые природные 587
триеновые 588
циклические 49, 50
β-Окси-*L*-лейцин 636
α-Оксилигноцериновая кислота 623
Оксилизин 634, 635, 654
γ-Оксимасляная кислота 71
Оксиметилбензохинон 305
Оксиметилферроцен 475
2-Окси-3-метоксибензальдегид (*о*-Ванилин) 377
Оксимидокетоны 397
Оксимидопропиофенон 397
Оксимирование кетонов 396
Оксимы
альдоз 531
хинонов 411
Оксинафтохиноны 406, 411, 413, 415, 417
α-Оксинервоновая кислота 623
2-Окси-5-нитробензилхлорид 319
Оксиоктадекадиеновые кислоты 588
Оксиоктадеценовая кислота 587
Оксиоктадиеновая кислота 587
Оксиорсеины 304
10-Оксипальмитон 592
Оксиперезон 424
α-Оксипиридин 698
11α-Оксипрогестерон 97, 98
Оксипролин 630, 639, 654, 655
Оксипропиофеноны 297
Оксистеариновые кислоты 596
4-Оксистеарофенон 315
3β-Оксистероиды 100
2-Окситетрагидропиран 588
Окситоцин 677, 723
2-Окси-3,5,6-триметилбензальдегид 374
9-*о*-Оксифенилфлуорен 470
2-Окси-2-фенилэтан-1-сульфокислота 213
Оксифлаваны 347
Оксифосфораны 392
N-Оксифталимид 670
Оксихиноны 402, 406, 412
9-Окси-*транс*-эйкозадиен-10,12-овая кислота 587
14-Окси-*цис*-эйкозен-11-овая кислота 587
Октагидроантрацен и октагидрофенантрен 178
Октадекапептид 660
Октадекатриеновые кислоты 580, 581
н-Октакозиловый спирт 592
Окталины 458, 459, 490
Октапептиды 678
Октафенилкубан 501, 502
Октахлорфульвален 471, 472
Октен-1 72
2-Октинилбромид 584
Октулоза 534
Олеиловый спирт 592
β-Оленлэтансульфонат 600
Олеиновая кислота 573, 579
в гепонах 600
в резервных жирах 576
в сапаминах 602
выделение 577
изомеризация 581
метиловый эфир 36
окисление 65, 581, 582
структура 45, 46
Олигосахариды 510
Олифа 596
Опсопиррол 659

Псевдобирадикалы 183
Псевдовращение 54
Псевдоконъюгация трехчленных циклов 12
Псевдокумидин (2,4,5-Триметиланилин) 231
Псевдокумол (1,2,4-Триметилбензол) 111, 118, 151, 350, 374, 375
Псевдопельтьерин 119, 121
Пунициевая кислота 579
Пурии 700
Пурпурные бактерии 567, 568
Пурпурогаллин 481, 483, 485

Р-кислота 462, 463
Рамноза 538, 546
L-Рамнозиды 545
L-Рамноновая кислота, лактоны 542
Рапанон 423
Расщепление углеводов 528
  по Волю 529, 531, 532
  по Земплену 529
  по Руффу 530
  тетраацетатом свинца 534
Рацематы аминокислот, разделение 644
Реактивное топливо 21
Реактивы
  Гриньяра 174, 321, 372
  Сюлливана 641
  Эрлиха 641
Реакции
  Арндта—Эйстерта 27
  Барта 255
  Бёрча 488
  Блана 319
  Бухерера 451, 452
  Бюхнера 493
  Вильгеродта 395
  Виттига 23, 245, 607, 612
  — стереоспецифическая 583, 584
  внедрения 15, 28
  Вюрца 158
  Вюрца—Фиттига 321
  Гаттермана 368, 369
  Гаттермана—Коха 367
  Гомберга 255
  Густавсона 7
  Дарзана 381
  Даффа 365
  Делепина 364
  Дильса—Альдера 64, 393, 418, 459, 498, 503
  Дэкина 286
  Зандмейера 251 сл., 452
  Зонна—Мюллера 371
  Каниццаро 341
  Кольбе-Шмитта 341
  Крёнке 365
  Лейкарта 396
  Манниха 397
  Меервейна, арилирования 257
  Михаэля—Кневенагеля 505
  перекрестные 566
  Перкина 383
  Перкова 701
  полизамещения 141
  преципитации 565, 566
  Расина 366
  Реймера—Тимана 373, 374, 376
  Симмонса и Смита 10, 21, 22, 24
  Соммле 267, 364
  Стефена 371
  Тиле 412
  трансаннулярные 88 сл.
  Ульмана 325
  Фриделя—Крафтса в ароматических системах 125, 127, 133, 446, 456
  — у ферроценов 476
  Фриса 295, 296
  Хасса 365
  Шерера 558
  Шимана 254
  Шиффа 511
  Штреккера 645
  Этара 362
  Якобсена 177
Редупликация 719
Резацетофенон 379
Резонансная стабилизация
  азулена 490
  аниона миндальной кислоты 385
  бензиловой кислоты 394
  бензола 122
  замещенных ароматических кислот 358
  ионов сульфокислот 221
  γ-лактона 95
  нитробензола 135
  семихинона 408
  толуола 137
  тропилона 484
  фенилазида 244
  фенола 136
  хлорбензола 136
β-Резорциловый альдегид 378
Резорцин 201, 272, 286, 291, 292, 379
  эфиры 286, 287, 324
Резорцин-4,6-дисульфокислота 201
Рентгенограммы двухмерные 471
Репелленты 614
Рибит 700
Рибоза 527, 531, 532, 700, 717
  фосфат 570, 571
Рибозаминонитрил 527
Рибонуклеаза 643, 723, 724, 726
Рибонуклеиновая кислота 718
  вирусов 727
Рибонуклеопротеиды 717
Рибосомальная РНК 719, 721
Рибофлавин 558, 700, 703, 704
Рибофлавинадениндинуклеотид 704
β-*D*-Рибофураноза 700
9-β-*D*-Рибофуранозиладенин 718
Рибулоза 570, 571
Рицинолевая кислота 37, 575, 578, 579, 598, 616
РНК 718
  транспортная 719, 721
Роданин 649
Родизоновая кислота 290, 497, 558
Ротофоры 538
Ртуть гремучая 202 сл.
Рутения четырехокись 71, 72
Рутеноцен 477
Рыбий жир 576, 578

Петерсеновская модель адамантана 55
Петроселиновая кислота 579, 603
Печеночный экстракт 616
Пиколины 149
Пикрамид (2,4,6-Тринитроанилин) 196, 200, 228, 249
Пикраминовая кислота 200, 226
Пикраты 211, 228
Пикрилазулен 491
Пикрилацетат 200
Пикрилхлорид 190, 200, 201
Пикриновая кислота (2,4,6-Тринитрофенол) 190, 200
  восстановление 226
  как взрывчатое вещество 202, 203
  комплексы с ароматическими углеводородами 211, 212
  синтез 196, 198 сл.
  соли 211, 212
Пимелиновая кислота 19, 60, 63, 64, 65, 68
Пинаколиновая перегруппировка 386
β-Пинен 21
Пинит 560—562
Пиперидин 76
Пиперональ (Гелиотропин) 377
Пиразин 700
Пиразолины 8
Пираиозиды 95
Пиранозы 511, 512
Пирен 147, 369, 468
Пиретрины 35
Пиридазиндион 422
Пиридин 149
  циклопентадиенилиды 469
  электрофильное замещение 187
Пиридинкарбоновые кислоты 349
Пиридин-сульфотриоксид 213
Пиридоксаль и пиридоксамин 717
Пиридоксин 717
Пиримидин 700
Пировиноградная кислота 616, 617, 707, 708, 713—715
Пирогаллол 272, 287, 344, 379, 482, 483
  1,3-диметиловый эфир 302
Пирокатехин (1,2-Диоксибензол) 272, 285, 286, 409
Пиромеллитовая кислота 351, 353
Пиррол 187, 188, 370
Пиррол-3,4-дикарбоновая кислота 349
Пирролидин 76
Пирролидин-2-карбоновая кислота, аминопроизводное 631
Пирометеновые основания 659
Плазма 655, 656
Плазмогены 622, 623
Плюмбагин 426
Пневмококки 565
Поверхностно-активные соединения 598
  в желчи 625
  моющего действия 599
Полиалкилбензолы 128, 129
Полиаминокислоты 695
Полиглицерин 600, 601
Поли-*D*-глутаминовая кислота 696
Полиглюкуроновая кислота 552
Полиеновые кислоты 575, 582
Поли-*п*-ксилилена перекись 183
Полимиксины 635
Полинитроамины 249
Полинитросоединения 189, 226
  π-комплексы с многоядерными углеводородами 211, 212
Полиолефины
  линейные модели 509
  моноциклические 507
Полипоровая кислота 424
Полисахариды 510, 551 сл.
  животного происхождения 563
  иммунологически активные 565
  пневмококков 565, 566
  туберкулезных бацилл 566
Полифосфорная кислота 169
Полициклические углеводороды 180
Полиэфиры 69, 70
Полуацетали
  сахаров 516
  циклические 512
«Полуванна» 51, 52
Полуэфиры дикарбоновых кислот 67
Порфии 659
Порфирины 567, 658, 659, 705
Правила
  Ауверса—Смита 52
  Блана 68
  Марковникова 12
  Прелога-Крама 527
  Фриса 440
  Хадсона 539, 541
  Хюккеля 468, 499, 508
Пренитовая кислота 350, 353
Пренитол 151, 172, 177, 350
Пренитолсульфокислота 177, 178
Привлекающие запахи 613
Принципы
  Вант-Гоффа 538
  Димрота 527
  оптической аддитивности 538
  — суперпозиции 539
Пробковая кислота 60, 63, 65
Провитамин D_3 626
Прогестерон 97, 98, 626
Проламины 655
Пролин 630, 639, 654, 655
Промежуточные продукты для азокрасителей 462
н-Пропан 12, 15, 113
Пропаргиловый спирт 155
Пропаргиляитарный ангидрид 459
н-Пропилбензол 151, 186, 317
Пропиленгликоль в липидах 573
β-Пропиолактон 69, 70
Пропионовая кислота β-замещенная 66, 70
Пропионовый альдегид 11
п-α-Пропиофенол (Анол) 271, 292
Пропиофенон 379, 397
Простетические группы 657, 695, 699, 702 ферментов 708, 710
Протеины см. Белки
Протеолитические ферменты 697
Протий 127
Протоген 616
Протокатеховый альдегид 377, 378
Протравы 347
Протромбин 656
Псевдоароматические соединения 468, 498 сл., 509

Сульфирование
ксилолов 142, 176
нафталина 445, 462
нитробензола 235
толуола 140, 142, 219
фенола 176, 199
хлорбензола 140
Сульфирующие агенты 213
о-Сульфобензойная кислота, имид 218
Сульфокислоты 175, 213 сл.
амиды см. Сульфамиды
гидразиды 217
идентификация 216
нафталинового ряда 462
перегруппировка 177
резонансная стабилизация 221
хлорамиды 218
хлорангидриды см. Сульфохлориды
эфиры 216
Сульфоксидная защита 663
Сульфоксиды 218
Т-Сульфонамид 216
Сульфонаты 214, 215, 600
замещение сульфогруппы на бром 221
моющее действие 599, 600
превращение в нитрилы 220
щелочная плавка 219, 272
Сульфохлориды 215, 216
восстановление 221, 222
Сульфоянтарная кислота, диоктиловый эфир 600
Сульфоэтанол 600
Сфингозин 622
Сфинголипиды 622
Сфингомиелины 622
Сциллит 559, 560, 562
Сцилло 562

Табачная мозаика 727
D-Тагатоза 534
Таксиковая кислота 589
Талоза 532, 533
Талозамин 527
D-Талоновая кислота 541
γ-*D*-Талонолактон 541
DL-Талосахарная кислота 559
Таннины 346 сл.
неэфирного типа 347
Танценевая кислота 60
хлорангидрид 79
Тараканов репелленты 614
Тарировая кислота 602, 603
Таурин 625
Таутомерное превращение
бензоина в ендиол 390
кетоксидов 400
хинонов 406
«Твист» форма (скрученная) 51
Твистан (Трицикло-[4,4,0,$0^{3,8}$]-декан) 58
Теветозы 546
Телефоровая кислота 425
Теломицин 636
Теория
молекулярных орбит 124
напряжения Байера 40
Теплота гидрирования циклоалкенов 86
Теплоты сгорания
алкилбензолов 156
циклических соединений 7, 21, 41, 54, 84
этилена 41
Терефталевая кислота 114, 348, 349, 353
Терефталевый альдегид 121, 183
Термохромные реакции кетоксидов 399, 400
Терпены 154
Терроевая кислота 424
о-Терфенил 402
п-Терфенил 151
о-Терфенилентуть, димер 281, 282
Тестостерон 626
Тетраазопентален 507
Тетрааллилолово 324
Тетрааминобензохинон 416
Тетраацетат свинца 421
Тетраацетил-α-метил-*D*-глюкопиранозид 515
Тетраацетил-β-метил-*D*-глюкопиранозид 514
Тетра-*о*-ацетил-α-*D*-глюкопиранозилхлорид 514
1,2,3,5-Тетраацетоксибензол 563
Тетрабромадамантан 57
1,2,3,4-Тетрабромциклобутан 499
1,2,4,5-Тетра-*трет*-бутилбензол 157
Тетравинилолово 323
Тетравинилсвинец 323
Тетрагидробензойные кислоты 338
Тетрагидробензофенон 381
1,2,3,4-Тетрагидронафталин см. Тетралин
Тетрагидронафталиндикарбоновая кислота 504
Тетрагидропиран 76
Тетрагидро-*п*-тетрафенил 184
Тетрагидрофуран 71, 76
Тетраен-5,8,11,14-овая кислота 576
Тетразолий синий 528
Тетраиновая кислота 586
Тетраиодфталевый ангидрид 313
Тетралин 152, 153, 173, 439, 447, 456, 457
ar-Тетралол 375
α-Тетралон 168, 173, 379, 382
β-Тетралон 382, 383, 462
1-Тетралон-3-сульфокислота 451
Тетраметиладипиновая кислота 65
Тетраметиламмонийбромид 322
Тетраметиламмонийметилид 322
1,2,4,5-Тетраметилбензол см. Дурол
2,2′,4,4′-Тетраметилбензофенон 170
Тетраметиленциклооктан 92
Тетраметилкетогидрофуран 170
Тетраметилнафталин 157
Тетраметилтетраметилендиамин 65
Тетраметилтетраэтилпорфирин 658
Тетраметилциклобутадиен, димеры 500
2,2,4,4-Тетраметилциклобутандиол-1,3 32
Тетраметилциклобутандион-1,3 31, 32
3,5,3′,5′-Тетраметокси-4,4′-дифенохинон (Церулигнон) 302
Тетранитрометан 12, 187
2,4,6-Тетранитро-N-метиланилин см. Тетрил
Тетранитрофенол 201
1,2,3,4-Тетраоксибензол (Апинол) 289
1,2,4,5-Тетраоксибензол 289

Салигенин 271, 292
Салициловая кислота 63, 110, 199
лактон 342
метиловый эфир 64, 343
свойства 115, 333
синтез 323, 341, 344, 399
фениловый эфир (Салол) 343
Салицилиды 342
Салициловый альдегид 286, 360, 373, 376, 398
метиловый эфир 376
Салицин 292
Салол 343
Салькомин 376
Салькомицин 376
Сальмин 643, 655
Сапамнны 601, 602
Сапогенин 97
Сапонин 98, 545
Сассафрасовое масло 377
Сафрол 377
Сахара 94 сл. (см. также Углеводы)
ацетаты 547, 551
восстанавливающая способиость 528
дикарбонаты 520
идентификация 523
карбобензоксипроизводные 520
конфигурации 531, 532
мезитоилпроизводные 514, 515
метилирование 394
— исчерпывающее 542, 544, 553
стереохимия 531 сл.
тозилаты 538
α- и β-формы 511
Сахарин 218
Сахарные
кислоты 527, 531, 532
спирты 523, 524
Сахароза 510, 542, 547
L-Сахаропин 636
Светильный газ 146
Себациновая кислота 37, 60, 65
этиловый эфир 68
Седогептулоза 570
Селахолевая кислота 579, 622
Семндин 209, 210
Семидиновая перегруппировка 209 сл.
Семикарбазид 97
Семихинон 300, 408
Сердечные гликозиды 545
Серин 621, 630, 632, 638, 651
синтез 645, 649
Серингозин 623
Серповидная анемия 657
Серратамолид 690, 691
Сесквитерпеновый хинон 424
Сесквитерпены 488, 489
Сиккатив 596
Сильван 590
Син-форма диазотатов 248
Синигрин 546, 547
Синтез
Гаттермана 368, 369
Гаттермана-Коха 366, 367
Гёша 379
Гриньяра жирноароматических углеводородов 174
Демьянова 8
карбеновый 17 сл., 22
Симмонса и Смита 10, 20, 21, 22, 24
Снитекс М 599
Сиреневая кислота 344
Скатол 44
Сквален 626—628
Скипидар 154
Складчатая конформация 54
Скорости реакции константы и уравнение Гаммета 334
Скошенное взаимодействие 46, 47, 49
«Скрученная форма» 51
Сложные эфиры
дикарбоновых кислот 69 сл.
полуэфиры 67
Соль Кёинга 494
Сольволитическая перегруппировка 504
Сопряженные
полиолефины циклические 507
системы 595
L-Сорбоза 556
β-*L*-Сорбофураноза 557
Сорбит (Глюцнт) 527—528, 556
Сннах ром Е 428
Спинулозин 422, 423
Спираевая кислота 343
Спираны 500
Спиролентиламин 24
Спироциклические углеводороды 21, 24
Спироциклопентан 24, 25
Споридесмолиды 691—693
Споридесмоловые кислоты 692
Стеариновая кислота 573, 574, 577
в фосфолипидах 622
дегидропроизводные 573
Стеароловая кислота 36, 602
Стереохимия
аминокислот 637
пираноз 512
полипептидов 693
сахаров 531 сл.
Стеркуловая кислота 35, 36
Стероиды 545, 542, 626
надпочечных желез 96 сл.
Стиллингиновая кислота 579
Стильбендиол 340, 391
Стильбенхинон 300, 409
Стильбены 151, 340, 391, 393
Стипитатовая кислота 481, 482, 485
Стиракс 354
Стирол 16, 151, 213, 340
β-Стиролсульфокислота 213
Стифиновая кислота 190, 201
Субтилин 635
Сукарил кальция 219
Сукцинилирование
аценафтена 350
метилнафталина 455
нафталина 446
тетралина 448
Сульфамиды 216, 218
Сульфаниловая кислота 229, 233, 249
Сульфиновые кислоты 221, 222
Сульфирование
ароматических углеводородов 213 сл.
бензола 125—127, 221

Трансаминазы 717
Трансаннулярные реакции 88
Трансаннулярный эффект 507
в ферроценах 476
Транспортная РНК 719, 721
L-Треаровая кислота 518
Трегалоза 606
Треоза 531, 532, 629
Треонин 629, 630, 644, 650, 651
н-Триаконтиловый спирт 592
1,2,3-Триалкилбензол 162
1,2,4-Триалкилбензол 156
симм-Триаминобензол 288
2,4,5-Триаминонитробензол 226
2,3,5-Трибензоилоксифенол 563
Трибромадамантан 57
симм-Триброманилин 227, 232, 259
2,4,6-Трибромбензойная кислота 261
Трибромбензолы 116, 259, 260
Трибромнитробензол 191
симм-Трибромфенол 271, 284
Трибромфторметан 329
1,2,4-Три-*трет*-бутилбензол 156
2,4,6-Три-*трет*-бутилфенол 299, 300
2,3,5-Три-*трет*-бутилциклопентадиенон 157
Тривинилбензолы 157
Тридециловая кислота 573
Триеновые оксикислоты 588
Триизобутилалюминий 156
2,4,6-Триизопропилфенол 163
Трикаприн 574
Трилаурин 574
Трилон Б (Этилендиаминтетраацетат натрия) 285
Тримезиновая кислота 349, 350, 353
Тримезитилхром 157
Тримеллитовая кислота 349, 350, 353
Тримеризация 155
4,6,8-Триметилазулен 494
Триметиламмоний 134, 136
Триметиламмонийметилид 24, 322
2,4,5-Триметиланилин (Псевдокумидин) 231
2,4,6-Триметиланилин (Мезидин) 231
2,4,6-Триметилбензилтриметиламмония гидроокись 268
1,2,4-Триметилбензол (Псевдокумол) 111, 118, 151, 350, 374, 375
1,3,5-Триметилбензол 115
Триметилбензолсульфокислота 178
1,5,5-Триметилбицикло-[2,1,1]-гексан-карбоновая-6 кислота 28
Триметилгидрохинон 293, 627
2,4,5-Триметил-4-дихлорметилциклогексадиен-2,5-он-1 374
Триметиленгидразобензол 209
Триметиленгликоль 61
экзо-Триметиленнорборнан 57
2,2,4-Триметил-3-кетовалериановая кислота, этиловый эфир 31
1,4,5-Триметилнафталин 173
2,2,4-Триметилпентен-3-аль 32
2,4,6-Триметилпиридий, перхлорат 494
Триметилуксусная кислота 65
2,4,6-Триметилфенол (Мезитол) 293
Триметил-(7-циклогентатриенилметил)-аммоний 505
1,1,2-Триметилциклопропан 22
1,3,3-Триметилциклопропен 25
2,3,5-Триметил-4-этилпиррол 659
3,4,5-Триметоксибензойная кислота 337
Триметоксиглутаровая кислота 516
Тримиристин 574, 577
Три-(морфолинометил)-гидрохинон 293
2,4,6-Тринитроанилин 228
2,4,6-Тринитробензойная кислота 198, 288, 399
Тринитробензол (ТНБ) 189, 191, 196, 198, 202, 280
π-комплексы с многоядерными углеводородами 212
2,4,6-Тринитробензолазомезитилен 264
Тринитро-*м*-ксилол 190, 196
2,4,6-Тринитрорезорцин (Стифиновая кислота), 190, 201
2,4,6-Тринитростильбен 198
Тринитротолуол (ТНТ) 190, 196 сл., 198, 202 сл.
π-комплексы с многоядерными углеводородами 212
Тринитрофенетол 195
2,4,6-Тринитрофенилдиазоний 264
2,4,6-Тринитрофенол см. Пикриновая кислота
Тринитрофлуоренон 212
Тринитрохлорбензол 191, 192
Триозонид 117
Триоксан 76
3,4,5-Триоксибензойная кислота см. Галловая кислота
симм-Триоксибензол (Флороглюцин) 272, 288, 379, 380
Триоксиглутаровая кислота 531
1,2,4-Триоксинафталин, триацетат 413
Трипальмитин 574
Триплетное состояние 499, 501
Трипсин 634, 697, 698
Трипсиноген 697
Триптицен 278, 279
Триптофан 631, 632, 639, 642, 725
синтез 647, 649, 653
Триптофанпептидные связи 725
Тристеарин 574
Тритаририн 602
Тритерпены, спирты 545
Тритий 127, 128
S-Тритил-*L*-цистеин 666
Трифениламин 227, 235
Трифениларсин 325
1,2,4-Трифенилбензол 156
1,3,5-Трифенилбензол 151, 155, 385
Трифенилен 155, 279, 280
Трифенилкарбоний, фторборат 504
Трифенилметан 151, 159, 181, 386, 387
Трифенилметил 236
Трифенилметилкарбинол 181
Трифенилметилфосфонийбромид 322
Трифенилфосфин 23, 325
Трифенилфосфиндихлорметилен 23
Трифенилфосфинкарбметоксиметилиден 612
Трифенилфосфинметилиден 322
1,2,3-Трифенилциклопентадиен 505
1,2,3-Трифенилциклопропенил 480
Трифенилэтилен 389

Тетраокси-1,4-бензохинон 558
1,3,4,5-Тетраоксигексагидробензойная (хинная) кислота 346, 401
Тетраоксихинон 290
Тетраоксициклогександикарбоновая (хинная) кислота 346, 401
Тетраровая кислота 518
Тетрафенил 326
Тетрафенилгидразин 236
Тетрафенилгидробензол 394
Тетрафенилгидрофталевый ангидрид 394
Тетрафенилдигидробензол 394
Тетрафенилдигидрофталевый ангидрид 394
Тетрафенилметан 151
Тетрафенилнафталин 280, 283
Тетрафенилсвинец 323
Тетрафенилтионафтен 280
Тетрафенилфосфонийиодид 322
Тетрафенилфуран 281
Тетрафенилциклобутадиена никелевый комплекс 500, 501
Тетрафенилциклопентадиенон (Тетрациклон) 280, 283, 393, 394
Тетрафторборат диазония 253, 254
Тетрафторгидразин 10
Тетрафторциклогептадиен 486
Тетрахлорбензолы 312, 314, 315
Тетрахлор-*о*-бензохинон (*о*-Хлоранил) 409, 410
Тетрахлор-1,4-бензохинон (Хлоранил) 328, 409, 410, 415, 416
1,3,5,7-Тетрахлор-1,3,5,7-тетрасилоадамантан 58
1,1,2,2-Тетрахлор-3,3,4,4-тетрафторциклобутан 30
Тетрациан-1,4-бензохинон (Цианоанил) 417
7,7,8,8-Тетрацианхинондиметан 185
Тетрацианэтилен 92, 185, 417
Тетрациклон 280, 283, 393, 394
Тетраэтилпирофосфат 668
Тетрил 190, 201, 202 сл.
Тетроза 531
конфигурация 531
о-(Тетроил-2)-бензойная кислота 447
Тетроилпропионовая кислота 448
Тиамин 558, 708
Тиенил-2-γ-масляная кислота 588
Тимидин 720
Тимин 720, 721
Тимол 271, 273, 291, 292, 369
п-Тимолальдегид 369
Тимотиды 310
о-Тимотовая кислота 310
Тиоацетали 172
сахаров 538
β-Тиовалин 635
Тиогидантоин 648
Тиогликолевая кислота 663
при завивке волос 654
1-Тио-β-*D*-глюкопираноза 547
Тиокарбанилид (*N,N'*-Дифенилтиомочевина) 241
Тиокетали 591, 637
Тиокрезолы 222
Тиоктовая кислота 616 сл., 713
Тионафтен 148
Тио-β-нафтол 222
Тионилдиимидазол 670
Тионилхлорид 213
Тиоурацил 684
Тиофен 148, 168, 187, 188
Тиофеновый синтез жирных кислот 588
Тиофенолы (Арилмеркаптаны) 222
Тиофин 280
Тиофталид 182
Тиреоглобин 635
Тиреоглобулин 643, 683
Тирозин 200, 630, 632, 680, 681, 702, 723, 725
Тироксин 635, 648, 649, 652, 684
Тиротоксин 643
Тироцидины 687
Титр жира 574
Тобиаса кислота 463
Тозилгидразид 217
Тозилгидразон 217
Тозилхлорид (см. *п*-Толуолсульфохлорид)
Тозильная защита 665
α-Токоферол 627
Токсины 727
о-Толидин 209, 227, 252, 260
о-Толилкарбинол 320
п-Толилметилкетон 174
п-Толилхинол 435
Толубальзам 110
п-Толуидидокислота 62
м-Толуидин 227, 231, 260, 261
п-Толуидин 215, 227, 231, 252, 260, 261
о-Толуидин оксалат 231
Толуиловые
альдегиды 360, 362, 364, 367
кислоты 333, 337, 342, 343
Толунитрилы 252
Толуол 110, 151, 152
выделение 111
галогенирование 316
из каменноугольной смолы 147, 148
σ-комплексы с HF—BF_3 131
металлирование 185
нитрование 126, 140—142, 190, 191, 196
окисление 181, 336, 361
резонансная стабилизация 137
сульфирование 141, 142, 219
хлорпроизводные 137
электрофильное замещение 137
п-Толуолсульфамид 218, 219
п-Толуолсульфиновая кислота 221, 222
п-Толуолсульфокислота
гидразид 217
метиловый эфир 216
натриевая соль 220
синтез 213, 214, 219
фениловый эфир 276
N-(*п*-Толуолсульфо)-*L*-лизин 636
п-Толуолсульфохлорид (Тозилхлорид) 201, 216, 217, 219, 221
Толухинолы 436, 437
Толухинон 412, 413, 415
жука-бомбардира 616
ТПН 703
Травматовая кислота 65

Фенилизоцианид 244
Фенилиоддихлорид 330
Фенилиодозоднацетат 330, 331
ε-Фенил-н-капроновая кислота 354, 355
9-Фенилкарбазол 325
Фенилкарбен 18
Фенил-катион 251
Фенилкетенциклогексилимид 246
γ-Фенил-γ-кетомасляная кислота (β-Бензоилпропионовая кислота) 167, 171
Фениллитий 24, 276, 322, 324, 325
N-Фенилмалеинимид 258
Фенилмалеиновый ангидрид 145
Фенилмалоновая кислота 590
γ-Фенилмасляная кислота 168, 169, 171, 354
N-Фенилмочевина 240
Фенилнатрий 19, 24
Фенилнафтойные кислоты 277, 278
α-Фенил-о-нитрокоричная кислота 256
Фенил-о-нитрофенилиодонийбромид 332
Фенилозазоны 390, 521—524
3-Фенилпентан 186
2-Фенилпентанон-3 398
5-Фенилпентен-2 309
α-Фенилпробковая кислота 590
Фенилпропаноламин 397
Фенилпропиоловая кислота 354
Фенилпропионат 297
β-Фенилпропионовая (гидрокоричная) кислота 354
Фенилртуть
  бромистая 17
  хлористая 18
Фенилсульфаминовая кислота 219, 234
Фенилсульфинилфторид 318
Фенилтиогидантоин 675
N-Фенилтиокарбаминовая кислота 241
Фенилтриазолы 523
1-Фенилтрибензоциклогептатриен 282
Фенил-(трибромметил)-ртуть 17
о-Фенилтрифенилкарбинол 276
Фенилуксусная кислота 185, 353, 354
Фенилуретан (Этил-N-фенилкарбамат) 241
о-Фенилфенол 328
α-Фенилхлорэтан 317
Фенилциклобутендион 31
N-Фенил-N-циклогексилкарбодиимид 246
Фенилциклогептатриен 478
1-Фенилциклопропанол 11, 12
Фенилциклопропилсульфон 13
α-Фенилэтиламин 396
α-Фенилэтилформамид 396
Фенилянтарная кислота 67
Феноксазоны 304, 305
Фенокси-ион 136, 263
Феноксикарбен 19
Феноксикарбонильная защита 665
Феноксиуксусная кислота 275
9-Феноксифенантрен 281
Фенол 150, 270, 271
  алкилирование 275, 293, 294
  идентификация 284
  орто-алкилирование олефинами 293, 294
  простые эфиры 275
Фенол
  резонансная стабилизация 136
  синтез 274, 358
  сульфирование 167, 199
  электрофильное замещение 135
2,4-Фенолдисульфокислота 199, 286
Фенолоальдегиды 373, 376
Фенолокетоны 379
Фенолы 270
  ацилирование 295, 296 сл.
  в гликозидах 545
  восстановление 180
  галогенирование 283
  действие хлороформа 373
  диазотирование 239, 249
  идентификация 275, 294
  конденсация с альдегидами 305
  меркурирование 294
  окисление 299 сл., 410
  перегонка с цинковой пылью 179
  реакции замещения 294
  — сочетания 261 сл.
  синтез 219, 250, 272 сл., 279
Фенотиазин 182
Ферментативное разделение рацематов 644
Ферментативное расщепление
  N-ацетилнейраминовой кислоты 624
  белков 640, 676
  гексоз 706
  гликогена 554, 555
  гликозидов 515
  глицеридов 591
  крахмала 544, 553, 554
  сахаров 510
  хитина 563
Ферменты 655, 696 сл.
  активные центры 697
  в ацилоиновой конденсации 390
  дыхательные 702
  окислительные 702
  пиридоксалевые 717
  протеолитические 697
  специфичность действия 709
Феррогемоглобин и ферригемоглобин 657
Ферроцен 474, 475
Ферроцендикарбоновая кислота 476
  бензилуретан 477
Ферроценилами н 477
Ферроценилацетонитрил 475
Фетальный гемоглобин 657
Фибриллярные белки 654
Фибрин 656
Фибриноген 643, 656
Фиброин 694
  шелка 642, 643, 654, 674
Физодовая кислота 347
Филлопиррол 659
Фитин 558
Фитол 567, 627, 628
Флаваны 347
Флавианаты 644
Флавин 704
Флавинаденинди нуклеотид (ФАД) 704, 709, 710
Флавинмононуклеотид 703, 704
Флавонолы 365, 379
Флавоны 365, 379

Трифосфопиридиннуклеотид 703
N-Трифторацетил-*L*-валин 671
Трифторацетильная защита 665
2-Трифторметилоксазолин-2-он-5 715
Трифторнадуксусная кислота 191
Трифтороксибензохинон 416
Трихинонил (Гексакетоциклогексан) 290
симм-Трихлоранилин 227
Трихлорацетат натрия 16
Трихлорбензолы 312, 314
Трихлорметилфосфонат 245
2,4,5-Трихлор-2-метил-4-хлорфеноксиуксусная кислота 275
Трихлоруксусная кислота, этиловый эфир 16
Трихлорфенолы 271, 328
Трициклические углеводороды 26
Трицикло-[4,1,0,$0^{2,7}$]-гептан 26
Трицикло-[4,4,0,$0^{3,8}$]-декан (Твистан) 58
1,3,5-Триэтилбензол 151
Триэтиленгликоль 193
Триэтилсилан 662, 663
Тропилиден 477, 478
Тропилий 484
бромид 478, 479
гексахлорантимонат 480
хлорид 479
Тропин 477
Троповая кислота 477
Трополоны 481, 484, 485
Тропон 481
Тропоны 483, 487
Тростниковый сахар 510, 542
Трускилловые кислоты 34, 35
Трускиновые кислоты 34, 35
Туберкулезные бациллы 605
Туберкулостеариновая кислота 606
синтез 607

Углеводная недостаточность (Диабет) 681, 716
Углеводороды
ароматические см. Ароматические углеводороды
гидроароматические 152, 173
жирноароматические 174
из каменного угля 146
Углеводы 510 сл. (см. также Сахара)
конфигурация и альдогексоз 532
— пентоз 531
— тетроз 531
метаболизм 681
расщепление 528
синтез 525, 547
эпимеры 524, 525, 531, 533
Угольная кислота, фторангидрид 318
УДФГ 707
Ультрацентрифугирование 674
Ундеканднкарбоновая кислота 37
Ундекандионовая кислота 60, 589
Ундекан-1,11-диовая кислота 589
Ундецен-10-овая кислота 603
Ундецилацетилен 603
Ундециловая кислота 573, 590
Уравнение Гаммета 334
Урацилы 676, 677, 707, 718
Уретаны 241
Урндиловая кислота 719

Уридин 719
Уридиндифосфатглюкоза 701, 707

ФАД 704, 709, 710
Фактор проникновения 564
Фейста кислота 14
Фелингова жидкость 512, 522, 528
9-Фенантральдегид 371
Фенантрен
π-комплекс с полинитросоединениями 211, 212
озонолиз 460
производные 256
синтез 147, 180
фосфорилирование 145
Фенантрен-9-карбоновая кислота 256
Фенантренхинон 340, 394
9,10-Фенантрин 281
β-9-Фенантроилпропионовая кислота 354
Фенантроксил-радикал 299
Фенантрол 272
Фенацетилхлорид 382
п-Фенетидин 208, 227, 228
Фенетол 275
Феннлазид 86, 87, 244
Фенилаланин 630, 639, 644, 649
1-Фенил-2-аминопропан 88
Фениларсиновая кислота 255
Фенилацетальдегид 121
Фенилацетат 134, 275, 296
Фенилацетилен 31, 156
Фенилацетилкарбинол (Бензацетоин) 390
Фенилбензоат 276, 337
Фенилборные кислоты 273
α-Фенилбромэтан 317
Фенилбутадиендикарбоновая кислота 355
Фенилбутены 175
ω-Фенил-*н*-бутилендикарбоновая кислота 355
2-Фенил-4,6-ди-*трет*-бутилфенол 299
δ-Фенил-*н*-валериановая кислота 354, 355
Фенил-(γ-галоидпропил)-сульфон 13
Фенилгидразин 244, 259
Фенилгидразоны
иминозы 563
сахаров 521
Фенилгидроксиламин 205, 206, 208, 238
Фенилглиоксаль 384, 385
Феннлгорчичное масло (Фенилизотиоцианат) 241, 675
Фенилдиазоацетат 248
α-Фенилдиазоацетонитрил 480
Фенилдиазогидрат (Фенилдиазокислота) 248
Фенилдиазония соли 237, 246 сл., 251
Фенилдибромэтаны 317
Фениленалканоны (Бензциклеионы) 82, 83
Фенилендиамины 116, 216, 225, 227, 232, 248, 249, 408
о-Фенилендиацетонитрил 123, 356
о-Фенилендиизомасляная кислота 170
Фенилендиуксусные кислоты 354, 355
Фенилепртуть, гексамер 281
Фенилизотиоцианат (Фенилгорчичное масло) 241, 244, 675
Фенилизоцианат 240, 241, 245, 253

Хлорадамантан 58
Хлорамин-Т 218
4′-Хлор-4-аминодифениламин 209
6-Хлораминотолуол 362
Хлорамфеникол 104
Хлорангидриды кислот 371, 372
Хлоранилы (Тетрахлорбензохиноны) 328, 409, 410, 415, 416
Хлоранилины 208, 228, 233, 250, 252
Хлораниловая кислота 415
Хлорацетонитрил 669
ω-Хлорацетофенон 317
Хлорбензальдегиды 360, 361
β-(*п*-Хлорбензоил)-пропионовая кислота 133
Хлорбензойные кислоты 333, 343, 344
Хлорбензол 274, 312
  ацилирование 133
  нитрование 126, 136, 140, 199
  сульфирование 140
  хлорирование 314
2-Хлор-1,4-бензохинон 412
о-Хлорбромбензол 252
1-Хлор-8-бромнафталин 322
1-Хлор-1-бромциклопропан 18
4-Хлорбутин-2-ол 585
п-Хлоргидразобензол 209
1-Хлор-2,3-диметилбутен-2 26
п-Хлордифенил 279
Хлориодбензолы 313
Хлоркарбен см. Дихлоркарбен
п-Хлормеркурбензолсульфокислота 695
о-Хлормеркурифенол 295
3-Хлор-3-метилбутин-1 16
Хлорметилирование 318
1-Хлорметилнафталин 320, 322, 450
9-Хлор-10-нитрозодекалин 458
6-Хлор-2-нитротолуол 362
7-Хлорнорборнадиен 26
Хлорноркарадиен 479
Хлорогеновая кислота 346
9-Хлор-1-оксиминодекалин 459
Хлоропрен 121
Хлорофилл 567, 658
β-Хлорпропионовая кислота 70
Хлорспиропентан 24
Хлорсульфоксид 218
Хлортолуолы 252, 312
Хлоругольная кислота
  бензиловый эфир 520
  этиловый эфир 241
Хлоруксусный хлорангидрид 660
9-Хлор-10-фенантроксил 299
9-Хлор-10-фенантрол 299
1-Хлор-2-фенилпропен-1 23
Хлорфенолы 251, 271, 283
β-Хлорэтилбензолсульфамид 13
Хна 426
Холевая кислота 625
Холестерин
  биосинтез 628
  в дегра 592
  в желчи 625, 626
  в крови 580
Холин
  из лецитина 620
  в фосфолипидах 620, 621, 622
Хондрозамин 565
Хондрозин 565
Хондроитинсульфаты 564
Хризанилин 112
Хризен 147, 149
Хроматография
  бумажная 636
  тонкослойная 637
Хромотроповая кислота 465, 466

Цедрирет 302
Целлобиоза 510, 542, 544, 545, 552
Целлобиуроновая кислота 565
Целлотетраоза 552
Целлюлоза 510, 544, 551 сл.
Цереброзиды 622
Цереброновая кислота 623
Цериловый спирт 592
Церотиновая кислота 574, 592
Церулигнон (3,5,3′,5′-Тетраметокси-4,4′-дифенохинон) 302
Цетиловый спирт 592
Цетолеиновая кислота 578, 579
Цетраровая кислота 347
Циананил (Тетрациан-1,4-бензохинон) 417
Цианацетат натрия 61
Циангидринный синтез 525
п-(2-Циан-3-малеинимидил)-N,N-диметиланилин 262
Цианметиловые эфиры аминокислот 669
Цианофорные гликозиды 546
Цибет 44
Цибетон 44, 45, 77—79
Цикл Кребса 569, 713, 714
Циклизация 639, 640
  аминокислот 639, 640
  ароматических кислот 168, 169
  внутримолекулярная 77, 82, 169
  по Дикману 80
Циклиты 562, 563
Циклические соединения
  ангидриды 61, 62, 63
  ненапряженные циклы 41
  образование окисных колец 94 сл.
  полиолефины 507
  предельные (см. Циклоалканы)
  с большими и средними циклами 77, 83
  с малыми циклами 34 сл.
  с переплетенными кольцами 80
  синтез 38 сл., 169
  спиро- 21, 24
  теплоты сгорания 7, 21, 41, 54, 84
  трансаннулярные реакции 88 сл.
  устойчивость 47
Циклоалканпин 434
Циклоалканы
  валентные углы 40, 41
  дегидрирование 154
  карбеновый синтез 15 сл.
  раскрытие цикла 12
  синтез 7 сл.
  теплоты сгорания 41
  термодинамические характеристики 84
  устойчивость колец 12, 13
  физические свойства 7, 41
  химические свойства 12, 13
Циклоалкены 8 сл., 84 сл.
Циклоалкилирование 170
Циклобутадиен 498
  трициклический димер 499

Флавопротеиды 703
Флороацетофенон 379, 380
Флороглюцид 288
Флороглюцин (*симм*-Триоксибензол) 271, 272, 288, 379, 380
Флуораден 470
Флуорантен 147
Флуорен 147, 324, 325
производные 470
Флуоренди карбоновая-1,9 кислота 62
9-Флуореннллитий 324
N-(Флуоренил-9)-*D*-рибозамин 527
Флуоренон 62, 352, 471
Флуоренонкарбоновые кислоты 62, 352
Фолликулостимулирующий гормон 685
Формамид 245
О-Формиларабиноза 534
Формилбензойная кислота 366
2-Формилдифен-2′-карбоновая кислота 461
Формилфторид 367
Формилхлорид 366
Формилциклопропан 370
Формильная защита аминогруппы 665
О-Формилэритроза 534
Формиминохлорид 368
Форон 155
Фосген в синтезах 370, 380
Фосфамиды 667
Фосфатидилсерин 621
Фосфоглнколевая кислота 570
3-Фосфоглицериновая кислота 568, 569, 572, 707
Фосфоглюконовая кислота 570
Фосфоенолпировиноградная кислота 570, 707
Фосфолиноксиды 242
Фосфолипиды 619 сл.
Фосфоморфолидат 712
Фосфопептиды 667
Фосфораны 392
Фосфорилирование 701, 702
ароматических углеводородов 145
глицеридов 620
окислительное 435
фенантрена 145
Фосфорорганические ОВ 697
Фосфосерин 698
Фосфосфингозиды 622
Фотосинтез 566 сл.
Фоэницин 423
Фруктаны 555
D-Фруктоза 510, 521, 534, 537
D-Фруктозан 547
Фруктозофосфаты 568, 706
D-Фруктофураноза 555
Фталальдегидная кислота 460
Фталаминовая кислота 339, 341
Фталгидразид 421, 422, 664
Фталевая кислота 115
свойства 338, 353
синтез 182, 338, 348
перегруппировка в терефталевую 349
Фталевый ангидрид 167, 313, 338, 383
Фталид 339, 355, 366
асимм-Фталилхлорид 338, 339
Фталимид 339, 341
Фталимидомалоновый эфир 651
Фталоила перекись 339, 340
Фталоилглицилхлорид 664
Фталоилхлорид 338, 339
Фталоильная защита 663, 666
C_{27}-Фтиеновая кислота 607, 608
Фтиоевая кислота 607
Фтиокол 418, 426, 427
Фторанил 416
Фтораниловая кислота 416
Фторбензол 254, 312, 314
Фторнафталины 277, 278
9-Фторфенантрен 281
Фторфениллитий 276
D-Фукоза 546
L-Фукоза 534
Фуксинсернистая кислота 511
Фульвалены 471, 472
Фульвены 469, 470, 494
Фумарилхлорид 391
Фумаровая кислота 713, 714
дифениловый эфир 391
Фумигатин 422, 423
Фунгициды 328
Фуран 179, 187, 188, 281
Фуранкарбоновая кислота 179
диспропорционирование солей 349
Фуранозиды 95, 517
Фуранозы 512
Фурилакриловая кислота 65
6-(Фурил-2′)-фульвен 591
Фурфуриловый спирт 179
Фурфурол 65, 179, 553

Хавикол 292, 303
Хаульмугровая кислота 609
Химотрипсин 634, 697, 698
Химотрипсиноген 697
Хинальдин (α-Метилхинолин) 149, 324
Хингидрон 403
Хинин 111
Хинная (тетраоксициклогександкарбоновая) кислота 346, 401
Хиноидные структуры 440
Хинокитиол 481
Хинолин 149
Хинолинкарбоновые кислоты, диспропорционирование солей 349
Хинолы 435 сл.
Хинон (Бензохинон) 101, 237, 287
Хинондиазиды 217
Хинондиимин 249, 408
n-Хинонимин 408
Хинонметановые системы 184
Хинонметид 301
Хиноноксимы 250, 411
Хиноны 287, 401 сл.
в диеновом синтезе 418
галоидирование 420
гидрирование 407
диазопроизводные 217
карбониевые ионы 413
окисление по Хукеру 430
природные 422
реакции замещения 420
— по двойной C=C-связи 417
— 1,4-присоединения 411
— с азотистоводородной кислотой 414
— с диазоалканами и арилазидами 419
синтез 408 сл.
Хитин 563

Циклопропиламин 8
Циклопропилиденкарбены 25
Циклопропилиденпропионовая кислота, метиловый эфир 25
Циклопропилкарбинол 30
Циклопропилкетоны 11, 13
Циклопропилметиламин 30
Циклопропилсульфоны 13
Циклотетрадепсипептид 687, 688, 689
п-Цимол (1-Метил-4-изопропилбензол) 151, 154, 166, 174, 186, 292
Цинхониновая кислота 708
Цистеин 630
S-защита 666
свойства 630, 638—640
Цистеинпептид 682
Цистеиновая кислота 678, 681
Цистин 630
в кератине 654
в окситоцине 678, 679
синтез 631, 651
Цистинпептиды 682
Цитидиловая кислота 719
Цитидин 719
Цитозин 718, 720, 721, 727
Цитоплазма 719
Цитохром 705, 706
Цитруллин 635

Чайный катехин 347
Чернила 346
Чикаго-кислота 466

Шелк 632
Шелкопряд, аттрактанты 614, 615
Шеллак 78
Шерсти жиры 592
Шеффера кислота 462, 463
Шиконин 434
Шиффовы основания 363, 365, 666

Щавелевая кислота 60
Щавелевоуксусная кислота 60, 713, 714, 715
Щавелевоянтарная кислота 713, 714

Эвгенол (2-Метокси-4-аллилфенол) 271, 292, 376
Эдестин 643, 673
Эйкозен-5-овая кислота 579
Экваториальные связи 53
Экзальтолид 93
Экзальтон (Циклопентадеканон) 46, 77—79
Элаидиновая кислота 581
Электроноотталкивающие группы 133, 134, 137, 140
Электронопритягивающие группы 133, 135
Электрофильное замещение
адамантана 57
азуленов 491
в ароматических системах 125 сл., 144
водорода на металл 324
гетероциклов 187
Электрофильное замещение
кинетика 58
резонансный эффект 135
связь с коэффициентом распределения 129
сульфогруппы на бром 221
трополонов 484
Элеостеариновая кислота 579, 594
Эллаговая кислота 347, 348
Эмбелин 423
Энантовая кислота 581
Эндо-цис-2,3-норборнандикарбоновая кислота 498
Эндо-(и *экзо*-)-формы 28, 487
Эндопептидазы 697
Энергия резонанса 187, 736
Энзимы см. Ферменты
Эниатины 687, 688, 689
Эпиинозит 562
(—)-Эпикатехин 347
Эпимеры
бициклических кислот 28
инозита 558
оксикислот 50
пираноз 512
сахаров 524, 525, 531, 533
циклических спиртов 487
Эпихлоргидрин циклопропанола 11
Эпоксидирование 81
1,2-Эпоксиды сахаров 515
2,3-Эпокси-5-окси-6-метил-1,4-бензохинон 424
Эритраровая кислота 518
Эритрин 346
Эритрит 346
Эритро-9,10-диоксистеариновая кислота 582
D-Эритро-*D*-галактооктит 535
Эритрогеновая кислота 603
Эритроза 346, 531, 532, 534, 535
фосфат 571
Эруковая кислота 575, 578, 579
Эсперин 691
Эспериновая кислота 691
Эстеразы 716
17-Эстрадиола эфиры 104, 106
Эстрогенные гормоны 103, 626
Эстрон 107, 626
Этаноламин 621
Этиланилид лития 77
2-Этиланилин 294
п-Этилацетофенон 382
п-Этилбензальдегид 368
Этилбензоат 337
Этилбензол 151, 171, 175, 186, 317, 353
2-Этил-4-*трет*-бутилциклогексанон 51
Этилендиаминтетраацетат натрия (Трилон Б) 285
Этиленимин 13
Этилизоцианат 243
α-Этилирование 186
5-Этилкаприловая кислота 589
9-Этилкарбазол 325
1-Этил-3-метилфосфолиноксид 242
N-Этил-5-(3′-сульфофенил)-оксазол 669
Этил-N-фенилкарбамат (Фенилуретан) 241
Этиопорфирин 658

Циклобутан 7, 29, 30, 40, 41
Циклобутан-бис-триметиламмоний, гидроокись 499
Циклобутандикарбоновая-1,1 кислота, диэтиловый эфир 29, 39
Циклобутандион-1,3 31, 33
Циклобутанкарбоновая кислота 29, 30, 40
Циклобутанол 30
Циклобутантетракарбоновые-1,2,3,4 кислоты 35
Циклобутаны 29, 30
Циклобутен 29
Циклобутиламин 30
Циклобутил бромистый 30
Циклогександиен-1,4 19
Циклогександиеноны 488
Циклогексан 81
валентные углы 40, 41
дегидрирование 152
цис-транс-изомеризация 41
конформации 41, 46 сл.
синтез 114
химические свойства 30
физические свойства 7, 54
Циклогександигексаол 558
Циклогександикарбоновые кислоты 114
Циклогександиол-1,2 41
Циклогександионы 185, 485
Циклогександикарбоновая-2 кислота 64
Циклогександиол 62, 81, 163
Циклогександион
дегидратация 155
коиформация 87
реакции 448, 487, 653
синтез 68, 81
Циклогександиеновая кислота 486
Циклогександитриои-1,3,5-оксим 288
Циклогексен 10
изомеры 84
конформации 53
расщепление 72
реакции 17, 18, 20, 340, 381
Циклогексенилкарбоновая кислота, хлорангидрид 381
Циклогексенилиитий 381
Циклогексен-1-карбоновая-1 кислота 64
Циклогександиамид фосфорной кислоты, диэтиловый эфир 245
Циклогександиамин 219
Циклогексилбензол 163
Циклогексилизотиоцианат 246
Циклогексилизоцианид 245
Циклогексилизоцианат 246
Циклогексилнафтохинон 432
Циклогексилсульфаматы 219
Циклогексилтозилат 93
Циклогексилфенолы 271
Циклогептадеканон (Дигидроцибетон) 78
Циклогептадиен, производные 486
Циклогептадиенол и циклогептадиенон 487
Циклогептадиеноны сопряженные 487
Циклогептан 7, 41
Циклогептандиол-1,2 42
Циклогептанон 78, 653
Циклогептатриены 478, 486, 487, 504
Циклогептен 10, 84, 89
Циклодекан 154
Циклодецен 89, 90
Циклодецилтозилат 93
Циклододекадепсипептид 690
Циклододекан 81
Циклододекаиол-1-он-6 91
Циклододекаиоп 81, 87, 89
Циклододекатриен 81
Циклододецены 89
Циклонилацетат 91
Циклоинт (Гексоген) 203, 204
Циклононадиен-1,2 20
Циклононан 154
Циклононанол 93
цис-Циклононен 19, 20, 90, 91, 93
Циклононилтозилат 93
Циклооктадеканоиаен 507
Циклооктадепсипептид 690
Циклооктадиен-1,5 19, 81, 85, 87, 88
Циклооктан 7, 81, 154
Циклооктандиолы 88, 89
Циклооктанол 84
Циклооктанон 78, 81, 87
Циклооктатетраен 81, 85, 119 сл., 123, 124, 468, 499
Циклооктатриен 120
Циклооктен 19, 84, 87, 88, 90
Циклооктеиолы 89
Циклооктилтриметиламмоний, гидроокись 84
Циклооктин 85
Циклопентадеканон (Экзальтон) 46, 77—79
Циклопентадиен 9, 147, 468
Циклопентан 54
Циклопентадиенилилиды 469
Циклопентадиенилмагний бромид 469
трикарбонил 477
Циклопентадиенилникель (Никелоцен) 497
Циклопентадиеноп 473, 474
Циклопентандикарбоновые кислоты 39, 40
Циклопентанкарбоновая кислота 39
Циклопентанон 61, 68, 448
Циклопентантетракарбоновая кислота, тетраэтиловый эфир 40
Циклопентен 10
Циклопентендиолы 474
Циклопентен-2-дион-1,4 472
Циклопентенон 473
2-(Циклопентилметил)-фуран 590, 591
Циклопентилоксикарбонильная защита 665
Циклопептиды 678
Циклополиены 507
Циклополиины 507, 508
Циклопропан 7, 8, 12, 13, 41
Циклопропандикарбоновые кислоты 8, 9, 11, 370
Циклопропан-*цис*-1,2-диуксусная кислота 19, 36
Циклопропанол 11
Циклопропанон 12
Циклопропаны 19, 20
галоидзамещенные 15, 16, 18, 19
Циклопропен 8, 9, 10, 25, 26
Циклопропенилий 480

Луис Физер, Мэри Физер

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. УГЛУБЛЕННЫЙ КУРС
ТОМ II.

М., Издательство «Химия», 1966 г.

783 с. УДК 547.1

Редактор *Ф. В. Рабинович*
Техн. редактор *Л. А. Пантелеева*
Художник *К. М. Егоров*
Корректоры *Г. А. Быковская, Л. Е. Хохлова*

Подписано к печати 1/IX 1966 г.
Формат бумаги 70×108 1/16=24,5 бум. л.—68,6 печ. л.
Уч. изд. л. 64,79 Тираж 15.000 экз.
Типогр. бум. № 2. Цена 4 р. 72 к. Зак. 2417.
Кн. торг. инд. 2-5-3

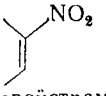
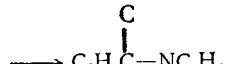
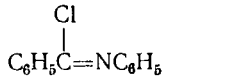
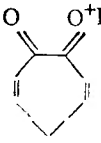
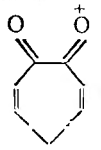
Московская типография № 21 Главполиграфпрома
Комитета по печати при Совете Министров СССР
Москва, 88, Угрешская, 12

Этоксиацетальдегид 645
Этоксиацетилен 33, 34, 668
1-Этокси-7,7-дихлорноркаран 488
β-Этоксикротоновая кислота 33
2-Этоксинафталин 370
2-Этокси-1-нафтальдегид 370
3-Этоксипентадиен-1,3 101
Эфедрин 618, 619
Эфиры
аллиловые фенолов 305, 306, 309
винилаллиловые 307, 308
внутренние 69
диметилаллилфениловый 308
металлирование 324, 325
перегруппировка 305 сл.
полиэфиры 69
сложные см. Сложные эфиры
Эфиры
сульфокислот 216
фенолов 264, 286, 287, 288, 295, 305
циклические 69, 71, 72
Эхинохром А 427

Юбихинон 435
Юглон 426

Яблочная кислота 60, 61
Янтарная кислота 60, 61
моноэфиры 67
сульфонаты диэфиров 599
циклизация 95
Янтарный ангидрид 61, 62, 71, 133, 167

Замеченные опечатки

Стр.	Строка	Напечатано	Должно быть
9	1 сверху	$\xrightarrow{H_2O_2}$	$\xrightarrow{H_2O}$
76	5 снизу	124 °C	124°
81	7 сверху	в циклогексанол, а циклогексанон	в циклогексанол и циклогексанон
87	16 снизу	15 *в*	16 *в*,
87	14 снизу	15 *б*	16 *б*
103	3 сверху	отщепилась	не отщепилась
105	11—10 снизу	бензольной	бензоильной
152	25 сверху	понижение	повышение
162	1 снизу	$C_6H_4(CH_3)_2$; I; $\xrightarrow{HF}$	$C_6H_4(CH_3)_2$; $\xrightarrow{HF}$
167	4 снизу	т. пл. 169 °C	т. пл. 116 °C
194	формула IV		
204	11 сверху	веществам.	свойствам.
206	20 сверху	нитробензола	нитрозобензола
206	23 сверху	$2C_6H_5NO$	$2C_6H_5NO_2$
207	9 сверху	4,4′-Диазоаминобензол	4,4′-Диаминоазобензол
241	8 сверху	57 °C	53 °C
246	6 сверху	*о*-метилбензальдоксим	О-метилбензальдоксим
255	8 сверху	*п*-$HOOCC_6H_4N_2^+Cl^-$	*о*-$HOOCC_6H_4N_2^+Cl^-$
337	10 снизу	Амины (табл. 24)	Амиды (табл. 25)
380	2 снизу		
387	6 сверху	из бензпинакона	из бензпинаколина
416	11 снизу	трифтороксибензохинон	трифтороксибензохинон III
416	10 снизу	фтораниловая кислота III	фтораниловая кислота
484	3 снизу		
486	4 снизу	$\xrightarrow{TsOH}$	$\xrightarrow{TsCl}$
519	6 сверху	Последний более устойчив	Карбонат более устойчив
520	18 сверху	В формулах II и V гидроксил при C_2 аксиален, а не экваториален	
527	19 снизу	*-D*-рибозамин	*-D*-рибозимин
527	18—17 снизу	рибозаминонитрилом,	альтрозаминонитрилом,
530	3 сверху	(альдозулозы)	(альдозулоновой)
544	13 сверху	В формуле *б* гидроксил у C_4 галактозного остатка аксиален, а не экваториален	
552	20 сверху	целлюлоз 61*.	целлюлозы*.
561	2 сверху	12 *кг*	12 *г*
593	14 снизу	выделенные	выведенные
658	19 снизу	всеми	со всеми
686	7 сверху	32 000	3200

Опечатки, отмеченные в этой таблице, исправлены в тексте

Фотографировал Семенюченко Владимир
chem_vova@mail.univ.kiev.ua; vova2002@mail.ru